



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Márcia Branco Pereira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Alergias Alimentares: da origem ao tratamento” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. Paulo Monteiro, da Dra. Márcia Silva e da Mestre Maria João Campos apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Márcia Branco Pereira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Alergias Alimentares: da origem ao tratamento" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação do Dr. Paulo Monteiro, da Dra. Márcia Silva e da Mestre Maria João Campos apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022

Declaração

Eu, Márcia Branco Pereira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017266162, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Alergias Alimentares: da origem ao tratamento” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 1 de setembro de 2022.

Márcia Branco Pereira

(Márcia Branco Pereira)

Agradecimentos

Aos meus pais e ao meu irmão pelo apoio, pela ajuda e pela confiança depositada em mim. Por estarem sempre ao meu lado! Por tudo!

À Mestre Maria João Campos pela orientação na realização desta monografia.

Obrigada pela ajuda, pela motivação e pela disponibilidade.

Ao Dr. Paulo Monteiro e a toda a equipa da Farmácia São José pela amizade, pelo carinho com que me acolheram e por todos os ensinamentos transmitidos.

À Dra. Márcia Silva e a toda a equipa da DGRM pela formação de excelência.

À Mariana, à Inês e à Carla pela amizade e por tornaram este percurso mais bonito.

À minha afilhada Diana, à Juliana e à Nicole pelos bons momentos partilhados.

Aos meus colegas de estágio pela entreaajuda e companheirismo, especialmente à Dania que foi extraordinária.

Um obrigada a todos!

Índice

PARTE I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	8
1. Introdução.....	9
2. Farmácia São José	10
3. Análise SWOT	10
3.1. Pontos Fortes.....	10
3.1.1. Equipa Técnica.....	10
3.1.2. Localização da farmácia	11
3.1.3. Preparação de medicamentos manipulados.....	11
3.1.4. Diversidade de serviços prestados	12
3.2. Pontos Fracos.....	12
3.2.1. Espaço destinado às atividades de <i>BackOffice</i>	12
3.3. Oportunidades	13
3.3.1. Participação em formações	13
3.3.2. Adesão ao programa OsteoReminder.....	13
3.4. Ameaças.....	14
3.4.1. Realização de Testes Rápidos de Antígeno (TRAg) de uso profissional em contexto de pandemia.....	14
3.4.2. Estabelecimentos de venda de Medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM).....	14
3.4.3. Medicamentos esgotados.....	15
4. Casos Clínicos.....	15
5. Conclusão	18
Referências Bibliográficas.....	20
Anexos	23

PARTE II - Relatório de Estágio no INFARMED – Autoridade Nacional Do Medicamento e Produtos De Saúde, I.P.

Lista de Abreviaturas	27
1. Introdução.....	28
2. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.	29
2.1. Direção de Gestão do Risco de Medicamentos.....	30
3. Análise SWOT	30
3.1. Pontos Fortes.....	31
3.1.1. Diversidade de tarefas realizadas.....	31
3.1.2. Autonomia e delegação de responsabilidades	31
3.1.3. Interação com as diversas partes interessadas	31
3.1.4. Participação nas “Manhãs Informativas do INFARMED”	32
3.2. Pontos Fracos.....	32
3.2.1. Planeamento das sessões formativas.....	32
3.2.2. Sessão de boas vindas aos estagiários.....	33
3.2.3. Funcionamento das plataformas de tecnológicas	33
3.3. Oportunidades	33

3.3.1. Acesso a formações promovidas pela EMA	33
3.3.2. Redação de artigo científico para posterior publicação.....	34
3.3.3. Desenvolvimento das aptidões informáticas	34
3.4. Ameaças.....	35
3.4.1. Regime de trabalho híbrido.....	35
3.4.2. Desempenho das URF.....	35
4. Conclusão	36
Referências Bibliográficas	37
Anexos	38

PARTE III - Monografia “Alergias alimentares: da origem ao tratamento”

Lista de Abreviaturas	42
Índice de Figuras.....	43
Índice de Tabelas.....	43
Resumo	44
Abstract	45
Metodologia	46
1. Introdução.....	47
2. Alergias alimentares: epidemiologia e breve contextualização	47
3. Alergias alimentares IgE mediadas.....	48
3.1. Manifestações clínicas	48
3.2. Mecanismo fisiopatológico	48
4. Fatores de Risco.....	50
4.1. Integridade da pele	51
4.2 Microbiota intestinal e dieta.....	52
4.3. Genética e história familiar.....	54
5. Testes de Diagnóstico.....	55
6. Prevenção.....	57
7. Dietas de eliminação e o seu impacto na saúde.....	57
7.1 Impacto nutricional no crescimento	58
7.2 Deficiências em micronutrientes.....	59
8. Tratamento.....	60
8.1 Imunoterapia com alérgenos.....	60
8.1.1. Palforzia®	61
8.2. Anticorpos monoclonais	62
8.3. Proteínas Hipoalergénicas.....	63
8.4. Probióticos	63
9. Alérgenos alimentares presentes em medicamentos.....	64
10. Intervenção Farmacêutica	65
11. Conclusão	65
Referências Bibliográficas	67

PARTE I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia São José – Coimbra

Lista de Abreviaturas

CEDIME - Centro de Documentação e Informação de Medicamentos

COVID-19 - Doença do coronavírus 2019

MNSRM - Medicamento não sujeito a receita médica

SARS-CoV-2 - Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

TRAg - Testes rápidos de antigénio

I. Introdução

O plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas contempla uma oferta formativa teórico-prática muito completa e que culmina obrigatoriamente com a realização de um estágio curricular em farmácia comunitária, etapa essencial não só para aplicar e consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos de estudo, mas também para desenvolver competências técnico-científicas que só o contexto profissional proporciona.

As farmácias comunitárias são estruturas cruciais na prestação de cuidados de saúde. O foco da sua atividade, tal como o nome indica, é a comunidade. A proximidade e facilidade de acesso à população, bem como a diversidade e qualidade dos serviços prestados nestes espaços de saúde são alguns dos aspetos que contribuem para a sua valorização por parte dos utentes. O farmacêutico, é um profissional de saúde polivalente, e que se destaca pelo rigor, qualidade e excelência das atividades que desempenha. O estágio curricular é uma oportunidade imprescindível de aprendizagem e desenvolvimento das competências requeridas para o exercício exímio da profissão, num ambiente tão exigente, desafiante e versátil como é a farmácia comunitária. (1)

O meu estágio curricular em farmácia comunitária decorreu na Farmácia São José, em Coimbra, durante o período de 10 de janeiro de 2022 a 29 de abril de 2022, sob a orientação do Dr. Paulo Monteiro. O reconhecimento da qualidade dos serviços aí prestados foram as razões que me levaram a escolher a Farmácia São José como o meu primeiro local de contacto com o mercado de trabalho.

O presente relatório encontra-se estruturado num formato de análise SWOT, ao longo do qual analisarei de forma crítica o estágio realizado, mencionando e explicitando os fatores internos (Pontos Fortes e Pontos Fracos) e externos (Oportunidades e Ameaças) que tiveram maior relevância e impacto nesta experiência. (2)

2. Farmácia São José

A Farmácia São José encontra-se atualmente localizada na Avenida Calouste Gulbenkian, Lote 5, R/C Coimbra, sendo que as primeiras instalações estavam situadas nos Arcos do Jardim em Coimbra. A direção técnica da farmácia é da responsabilidade do Dr. Paulo Monteiro, também proprietário do estabelecimento. O horário de funcionamento de segunda a sexta-feira é das 8h30 às 21h e ao sábado das 9h às 20h.

3. Análise SWOT

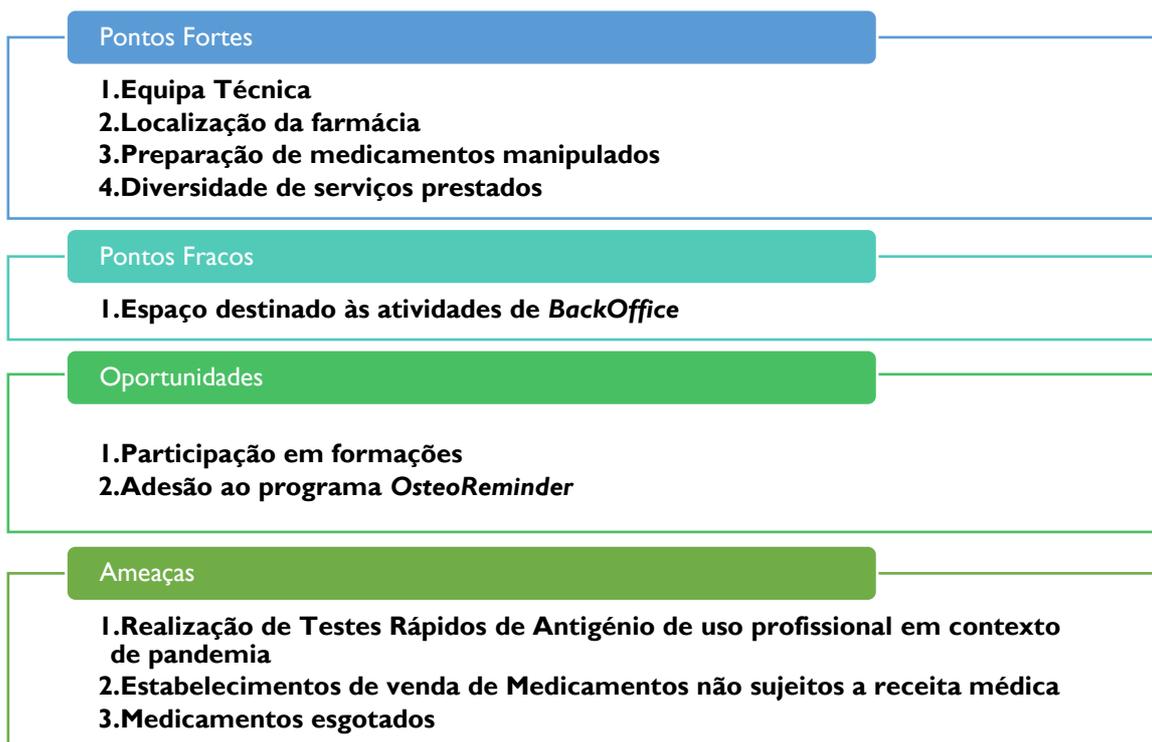


Figura I - Análise SWOT relativa ao estágio curricular realizado na Farmácia São José.

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Equipa Técnica

A farmácia São José conta com uma equipa numerosa, diversificada, organizada e extremamente profissional, que me transmitiu ensinamentos e valores muito importantes ao longo deste período. Desde o primeiro dia, todos os elementos demonstraram sempre disponibilidade para esclarecer qualquer dúvida que tivéssemos e esforçaram-se por assegurar que o meu estágio fosse o mais completo possível de forma, a efetivamente preparar-me para o contexto profissional. Cada um fez questão de explicar as atividades específicas que eram da sua responsabilidade na farmácia, seguido da aplicação prática das mesmas. O apoio e a confiança que me transmitiram, aliados ao bom ambiente de trabalho promovido pela equipa,

foram fulcrais para que ao longo do tempo fosse desempenhando as tarefas que me eram propostas com maior segurança, independência e qualidade.

3.1.2. Localização da farmácia

A localização da farmácia é estratégica, pois além de ser uma zona residencial, a presença de estabelecimentos como o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, as Faculdade de Farmácia e de Medicina da Universidade de Coimbra, o Instituto Português de Oncologia de Coimbra, a Liga Portuguesa Contra o Cancro - Núcleo Regional do Centro, o Hospital CUF e vários consultórios de saúde privados nas imediações da farmácia, fazem desta um espaço de saúde procurado por muitas pessoas e de características muito diferentes.

Desde clientes fidelizados a ocasionais, indivíduos jovens a idosos, atendi utentes que apresentavam necessidades muito distintas, o que foi uma mais-valia na minha aprendizagem. Este aspeto foi essencial para concluir o estágio e sentir que aprofundei o meu conhecimento e a minha capacidade de aconselhamento, já que contactei com casos relacionados com diversas condições de saúde/ doença. Além disto, considero que esta experiência foi também muito desafiante, no sentido em que estimulou e exigiu da minha parte uma grande capacidade de adaptação ao perfil de cada um dos utentes, bem como de interação e comunicação com os mesmos.

3.1.3. Preparação de medicamentos manipulados

Os medicamentos manipulados são considerados “qualquer preparado oficial ou fórmula magistral preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”. (3) Este tipo de medicamentos, destinados a humanos ou a animais, são preparados nas situações em que não existe no mercado nenhum medicamento capaz de satisfazer as necessidades terapêuticas da pessoa ou do animal. (4)

A manipulação de medicamentos é um dos serviços diferenciadores prestados pela Farmácia São José. Semanalmente, são vários os utentes que se dirigem à farmácia para que se procedesse à manipulação do respetivo medicamento. Assim, pude por diversas vezes auxiliar as farmacêuticas responsáveis por esta tarefa, nomeadamente na preparação de cápsulas de minoxidil, de uma suspensão de metamizol e de uma pomada de Dermovate® com ácido salicílico a 5%, e deste modo, consegui relembrar e aplicar as técnicas adquiridas ao longo do meu percurso académico em unidades curriculares como Farmácia Galénica. A utilização do *software* Softgaleno® é inquestionavelmente uma mais valia na gestão de todo este processo, já que permite, entre outras coisas, gerir o *stock* das matérias primas, imprimir a ficha de

preparação do manipulado, fazer o cálculo automático do preço, gerir a ficha dos fornecedores e dos clientes e registar quebras.

3.1.4. Diversidade de serviços prestados

A farmácia São José tem ao dispor dos seus utentes diversos serviços importantes de cuidados com a saúde, nomeadamente a administração de injetáveis, a medição de parâmetros bioquímicos como o colesterol total, a glicémia e a pressão arterial, consultas de nutrição, entrega de medicamentos ao domicílio, preparação individualizada da medicação e dispensa de medicamentos hospitalares. Além disto, também se realizam algumas atividades de forma periódica, tais como consultas de aconselhamento dermocosmético e consultas e ecografias para futuras mães.

A variedade de serviços prestados demonstra a importância que é dada às necessidades da população e a preocupação em satisfazê-las. Para mim, foi também um aspeto importante enquanto estagiária pois pude participar e dar o meu contributo em alguns destes, como foi o caso da medição da pressão arterial, entrega de medicamentos ao domicílio e dispensa de medicamentos hospitalares.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Espaço destinado às atividades de *BackOffice*

A área destinada às atividades de *backoffice* bem como a organização espacial da mesma não são a meu ver as mais adequadas à dimensão comercial da Farmácia São José. Um dos aspetos a apontar é a falta de equipamento informático suficiente para que todos os colaboradores possam exercer a sua atividade sem constrangimento. Isto porque era recorrente ser necessário aguardar que algum computador ficasse disponível para que se pudesse iniciar uma tarefa, e em alguns casos tinha-se inclusivamente de interromper o nosso trabalho para que um colega pudesse usar o computador para tratar de alguma situação mais urgente.

Além disso, o espaço onde se procede à receção das encomendas não é muito amplo e a agravar a situação, a disposição física do mobiliário/equipamentos não permite aproveitar o espaço da melhor forma, o que proporciona uma confusão que dificulta a realização serena e atenta das diversas tarefas. Cientes de que esta questão era um problema, na última semana em que estive na farmácia, deu-se início a uma reestruturação desta zona com o intuito de melhorar a eficiência do trabalho da equipa.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Participação em formações

Ao longo dos quatro meses que estagiei na Farmácia São José tive a oportunidade de assistir a algumas formações presenciais prestadas pelos Delegados de Informação Médica sobre alguns produtos como o Dextazin[®], o Bepanthene Eczema[®] e Claritine[®]. Estas decorreram essencialmente na segunda metade do período de estágio, já que numa fase inicial as visitas à farmácia por parte desses profissionais estavam muito restringidas devido ao descontrolo da situação pandémica que se viveu nos meses de janeiro e fevereiro. Além disto, participei ainda numa formação *online* de produtos de Higiene Íntima da gama Lactacyd[®] realizada pelos Laboratórios Perrigo[®] em parceria com a Empifarma[®].

Estas formações foram inquestionavelmente muito importantes, no sentido em que permitem adquirir um conhecimento mais aprofundado dos produtos comercializados na farmácia, o que foi essencial para mim do ponto de vista do atendimento ao público, pois senti que tinha mais autonomia e confiança no momento de seleccionar o produto adequado à situação apresentada pelo utente e na prestação de conselhos quanto à sua utilização.

3.3.2. Adesão ao programa *OsteoReminder*

No passado mês de março, a Farmácia São José aderiu ao programa *OsteoReminder*, um programa de intervenção farmacêutica, cujo objetivo é a promoção da adesão à terapêutica e do uso correto do Denosumab indicado para a Osteoporose. A intervenção encontra-se dividida em três etapas: a Dispensa Inicial, isto é, no momento da dispensa do Denosumab, o farmacêutico informa o doente da existência do programa e incentiva-se à sua adesão, disponibiliza-se material educativo e procede-se à administração do medicamento se assim desejado pelo doente; o Contacto de *Follow-up*, em que a farmácia entra em contacto com o utente cerca de 7 dias após a administração do medicamento com o intuito de esclarecê-lo e ajudá-lo; e por fim, o Contacto de *Reminder* da próxima dispensa, em que 5 meses após a administração, o serviço de consultas do CEDIME, relembra o utente da data prevista de renovação da terapêutica. (5)

Este tipo de iniciativa dá a oportunidade ao farmacêutico de desempenhar um papel mais interventivo numa doença que afeta cerca de 200 milhões de mulheres a nível mundial, e 17,0% das mulheres portuguesas e que é responsável por aumentar a morbilidade e a mortalidade. (5,6) Aliás, reflete a importância que o contributo do farmacêutico pode exercer em termos de promoção e educação para a saúde, identificação de pessoas em risco, diagnóstico precoce e adesão à terapêutica. É um exemplo das competências que enquanto

profissionais de saúde temos e que devem ser valorizadas e aplicadas em mais programas de intervenção farmacêutica. (5)

3.4. Ameaças

3.4.1. Realização de Testes Rápidos de Antígeno (TRAg) de uso profissional em contexto de pandemia

Um dos serviços de saúde prestados pelas farmácias é a realização TRAg para a COVID-19. O aumento substancial no número de casos diário de infeção pelo vírus SARS-CoV-2, que ocorreu após a época natalícia e as festividades de Ano Novo, bem como a participação total de 4 TRAg por mês, por parte do Estado, fez com que o número de pessoas que se dirigiram à farmácia, durante o mês de janeiro, para a realização destes testes fosse muito elevado. (7)

As atividades diretamente relacionadas com este serviço, tais como o agendamento dos testes, a realização dos mesmos, o lançamento dos resultados e sua faturação exigiam a alocação de uma grande parte dos recursos humanos da farmácia nestas tarefas. Sem dúvida, este foi um fator que gerou enorme sobrecarga na equipa e que impedia o normal funcionamento da farmácia. Neste sentido, durante esta altura, pediram-me ajuda e colaboração na realização deste tipo de atividades, o que é logicamente compreensível. Contudo, a quantidade de trabalho que efetivamente os TRAg exigiram nesta altura, fizeram com que durante este primeiro mês de estágio grande parte do meu horário fosse despendido neste tipo de atividades, limitando a aprendizagem inicial nas outras vertentes do trabalho em farmácia comunitária.

3.4.2. Estabelecimentos de venda de Medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM)

Em 2005, foi aprovado o Decreto-Lei n.º 134/2005 de 16 de Agosto, que legalizou a comercialização de MNSRM não participados fora das farmácias, nos denominados Locais de venda de MNSRM. (8) Estes medicamentos são utilizados em automedicação para o tratamento de afeções ligeiras e não graves, e por este motivo, o aconselhamento farmacêutico no momento da dispensa é essencial para assegurar o uso racional dos mesmos, algo que não ocorre muitas das vezes nestes Locais de Venda de MNSRM. (9) Apercebi-me ainda no decorrer do estágio que por diversas ocasiões, as pessoas questionam o preço destes medicamentos e também de cosméticos e suplementos alimentares, acabando por não os comprar justificando que conseguiam adquiri-los a melhor preço noutra local. Constatei ainda que uma das preocupações dos funcionários responsáveis pela gestão dos *stocks* era,

efetivamente, assegurar a competitividade com estes estabelecimentos, uma situação que na maioria das vezes era impossível dado os preços muito baixos praticados pelos mesmos. A legalização destes estabelecimentos é uma ameaça para a farmácia quer do ponto de vista económico quer do ponto de vista da valorização do serviço que presta, já que perde parte dos seus clientes para a concorrência, e porque se está a permitir a dispensa de medicamentos sem qualquer tipo de aconselhamento por parte do profissional de saúde mais especializado nessa área.

3.4.3. Medicamentos esgotados

Por diversas vezes, atendi utentes que necessitavam de medicamentos que se encontravam esgotados por tempo indefinido. A solução para esta situação passava por sugerir um medicamento de outra marca ou um genérico, o que nem sempre era aceite por parte do utente. Além disto, em alguns casos era até impossível fazer essa substituição por não existir no mercado nenhuma alternativa ao medicamento em questão.

Esta situação causa um constrangimento enorme no regime terapêutico dos doentes, muito deles crónicos, e que compromete a sua saúde e segurança. Constitui também uma ameaça ao papel do farmacêutico e à atividade da farmácia que ficam impedidos de responder ao pedido do utente e de prestar um serviço de qualidade, o que algumas vezes gerou bastante descontentamento e insatisfação no utente pondo em causa a imagem da farmácia, por razões externas que esta não consegue controlar.

4. Casos Clínicos

Caso I

Uma jovem com cerca de 20 anos apresenta-se na farmácia e refere que tem sentido muito desconforto na região vaginal, queixando-se de prurido e ardor. Primeiramente questiono se esta é uma situação recorrente, se está a tomar algum antibiótico e para despistar uma possível infeção urinária questiono se sente dor ao nível da zona mais inferior da barriga e necessidade de urinar com muita frequência, ao que a utente responde que não a todas as perguntas. Perante isto, pergunto ainda se tem tido corrimento e, em caso positivo, qual a sua coloração e se é acompanhado de odor. A resposta foi afirmativa e referiu que o corrimento era branco, inodoro e espesso. (10)

Tendo em conta os sinais e sintomas apresentados, expliquei à utente que muito possivelmente estava perante uma candidíase vaginal. Posto isto, recomendei o uso de Candiset® 3 dias 20 mg/g creme vaginal, e referi que este deve ser aplicado durante três dias

seguidos, à noite antes de deitar, com recurso ao aplicador vaginal, e deitada de costas com as pernas ligeiramente fletidas. Informei ainda que este medicamento poderá ser aplicado numa região mais periférica de manhã e à noite para aliviar o desconforto nessa zona. Antes da cedência, informei que a eficácia dos métodos contraceptivos de barreira feitos a partir de látex diminui quando expostos ao medicamento. No caso de não haver melhoria dos sintomas ao fim dos três dias de tratamento, indiquei que o procedimento a adotar é consultar um médico. (10,11)

Por fim, alertei ainda a utente quanto a cuidados diários que são fundamentais adotar de forma a impedir recidivas, nomeadamente, a utilização de roupa interior de algodão, ter uma higiene íntima adequada, evitar usar pensos diários e trocar os tampões ou pensos higiénicos com frequência. (10)

Caso 2

Utente do sexo feminino solicita um champô de tratamento anticaspa. Posto isto, de forma a selecionar o produto mais adequado à situação, questiono a utente quanto ao aspeto das placas de caspa, isto é, se são mais pequenas e finas e que se espalham com facilidade nomeadamente na roupa ou se são placas relativamente grossas, amareladas e que ficam agarradas ao cabelo, sendo que esta responde que se assemelham mais à segunda situação. Assim, aconselhei a utilização duas vezes por semana do Champô anticaspa K da Dercos Technique® indicado para couro cabeludo sensível, caspa aderente e sebo deixando atuar durante 5 minutos e massajando suavemente. (12) Refiro ainda que o tratamento deve ser efetuado durante cerca de 4 semanas, e as restantes lavagens devem ser intercaladas com um champô suave e fortificante como o Champô Suave e Fortificante Mineral Suave da Dercos Technique®. (13) Além disto, alertei a utente que após o período de tratamento, deve continuar a utilizar o champô anticaspa uma vez por semana de forma profilática.

Caso 3

Um senhor dirige-se de manhã à farmácia e queixa-se que desde a noite do dia anterior sente um grande desconforto na região abdominal. De forma, a entender o que realmente se passa, peço ao utente que me descreva o que o incomoda, ao qual este responde que tem sentido o estômago “pesado” e a barriga inchada depois de ter jantado. Perante isto, explico-lhe que a sensação de enfartamento e a flatulência se devem muito possivelmente a uma digestão que não decorreu normalmente.

Assim, aconselho a utilização de Pankreoflat[®], um MNSRM que apresenta na sua constituição Dimeticone que é capaz de absorver o gás acumulado no trato gastrointestinal responsável pelo inchaço abdominal. Contém ainda algumas enzimas digestivas como amilases, proteases e lipases que irão ajudar na digestão dos alimentos que estão a causar o desconforto. (14) Antes da cedência do medicamento, questiono o utente se está a tomar alguma medicação e se apresenta hipersensibilidade a parabenos, sendo a resposta negativa a ambas as perguntas. Este cuidado deve-se ao facto da ação do Dimeticone pode ser afetada quando tomado em simultâneo com anti-ácidos, e devido à presença de parabenos na constituição do Pankreoflat[®] que pode desencadear reações alérgicas. (14) Quanto à administração, indico a toma de 1 a 2 comprimidos a cada uma das três refeições principais, referindo ainda que estes comprimidos devem ser sempre engolidos inteiros, e nunca devem ser mastigados ou partidos. (14)

Por fim, alertei o utente para alguns hábitos que podem induzir esta situação e que devem ser alterados para evitar a sua recorrência, tais como, o consumo de grande quantidade de alimentos e ricos em gordura, comer demasiado rápido, dormir imediatamente após a refeição, usar roupas apertadas e o consumo de álcool. (15)

Caso 4

Utente do sexo masculino com cerca de 35 anos, dirige-se à farmácia e refere que desde do dia anterior começou a sentir o olho inchado e ligeiramente vermelho e que os sintomas se têm agravado, passando a ter inclusivamente um lacrimejar constante, e pensa que possivelmente é uma conjuntivite. Questiono ainda se além do descrito também apresenta sensibilidade à luz e remelas tendo a resposta do utente sido afirmativa.

Perante o relato do senhor efetivamente considerei que a conjuntivite será a causa mais provável da situação. Assim, expliquei ao utente que não lhe posso ceder nenhum medicamento, e que deve marcar uma consulta com o médico para este proceder ao diagnóstico do caso, já que as conjuntivites podem ter causa bacteriana, viral ou alérgica, e por isso, o tratamento farmacológico mais adequado depende de caso para caso. (16-18)

No entanto, indiquei que, entretanto, poderá utilizar os toalhetes de limpeza de pálpebras Blephaclean[®] que estão indicados para situações de infeções e inflamações e quando há um excesso de secreções. (19) Aconselho a sua utilização uma vez de manhã e outra à noite e explico ao utente que estes toalhetes devem ser usados apenas na pele e nunca devem estar em contacto direto com o olho. (19) Refiro ainda que é importante que a limpeza com o toalhete seja sempre efetuada da zona menos afetada em direção à que se encontra com maior sujidade, e que no fim do procedimento não é necessário lavar com água. (19)

Recomendei também o uso de óculos de sol devido à sensibilidade à luz de que se queixa. Para além disto, adverti para os cuidados a adotar de forma a evitar a transmissão do agente etiológico para o outro olho ou até mesmo para outras pessoas tais como, não compartilhar toalhas nem objetos pessoais, evitar esfregar o olho, lavar frequentemente as mãos, trocar as fronhas da almofada diariamente e evitar contacto próximo com outras pessoas. (16-18)

Caso 5

Um senhor apresenta-se na farmácia e refere que precisa de um tratamento para o herpes labial. Face ao solicitado, peço ao utente que me descreva os sinais e sintomas que apresenta e há quanto tempo surgiram, ao que este refere que esta é uma situação que ocorre ocasionalmente e que tem uma sensação de ardor, comichão e formigueiro no lábio inferior há quase dois dias, e por isso queria um tratamento para evitar a formação da lesão. (20)

Assim, indiquei a aplicação de Zovirax Duo® na área afetada durante cinco dias, a cada 4 horas, lavando sempre as mãos antes e depois do procedimento. Este medicamento constituído por aciclovir e hidrocortisona ao ser aplicado assim que os sintomas surjam reduz a sensação de desconforto e o risco de desenvolvimento de lesões, dada a sua ação antiviral e anti-inflamatória. Caso não apresente melhoras no fim do tratamento deve marcar uma consulta com o médico. (21)

No caso de desenvolvimento da lesão, recomendo a frequente lavagem das mãos, que não se partilhe objetos pessoais e que se evite contactos mais próximos e íntimos para que não ocorra transmissão do vírus. Por fim, para que o utente possa prevenir o reaparecimento do herpes labial, informo-o dos fatores que podem desencadear o seu surgimento, tais como o stress, a exposição solar, o sistema imunitário debilitado e a fadiga. (22)

5. Conclusão

O estágio na Farmácia São José assinalou o início de uma etapa muito ambicionada, mas igualmente temida. Numa primeira fase, a insegurança e o receio de falhar foram incontornáveis, mas graças ao apoio de toda a equipa técnica, e com a experiência e a rotina adquiridas no decurso do estágio, estas foram ultrapassados com sucesso. Aliás, concluí este percurso a sentir-me igualmente realizada e triste, pelo facto das expectativas iniciais que tinha relativas ao trabalho em farmácia comunitária terem sido claramente superadas, e por estar a terminar um período tão marcante e enriquecedor, respetivamente.

A possibilidade de participar e colaborar nas diversas tarefas realizadas na farmácia, desde a receção de encomendas, armazenamento dos medicamentos, gestão de *stocks*, encomendas aos fornecedores, organização do espaço físico e da disposição dos produtos nos lineares, preparação de manipulados e atendimento ao público, foi uma mais-valia, pois considero que me proporcionou uma visão global da organização, gestão e funcionamento da farmácia bem como me facultou as competências-chave necessárias à realização de cada uma delas.

Além disto, durante o estágio apercebi-me realmente da importância e da relevância que as farmácias e os seus colaboradores, desde farmacêuticos a técnicos de farmácia, desempenham em termos de prestação de cuidados de saúde. As farmácias, dado a sua proximidade à população, são, frequentemente, o primeiro local a que as pessoas recorrem quando necessitam de ajuda de um profissional de saúde. Esta é uma profissão extremamente exigente quer em termos mentais quer físicos e que obriga a uma constante atualização dos conhecimentos científicos.

Em suma, esta experiência, além de exigente, foi um grande desafio, particularmente no que diz respeito ao atendimento ao público, em que pela primeira vez, fui posta à prova em termos técnico-científico durante situações reais. Considero ainda que foi um momento essencial na consolidação e aquisição de conhecimentos e, no estabelecimento de relações interpessoais em contexto profissional. Assim, termino avaliando de forma muito positiva esta passagem pela Farmácia São José que penso ter sido uma excelente preparação para o futuro que se avizinha.

Referências Bibliográficas

- (1) ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. - **A Farmácia Comunitária**. [Acedido a 05 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
- (2) SCHOOLEY, S. - **SWOT Analysis: What It Is and When to Use It**. Business News Daily, 2022. [Acedido a 11 de junho de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.businessnewsdaily.com/4245-swot-analysis.html>
- (3) INFARMED - INFARMED, I.P.- **Medicamentos manipulados**. [Acedido a 16 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados>
- (4) ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. - **Norma específica sobre manipulação de medicamentos**. 2018. [Acedido a 16 de maio de 2022]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/of.c_n006_00_norma_especifica_sobre_manipulacao_de_medicamentos_20991760195afd9cafc3f20.pdf
- (5) FERNANDES, J., GUERREIRO, I., MENDES, M. J., HORTA, R. “**OsteoReminder Programa de Intervenção Farmacêutica de Apoio à Pessoa em Tratamento com - Manual do Programa**”. Infosaúde, Inovação e Formação em Saúde.
- (6) RODRIGUES, A. M., CANHÃO, H., MARQUES, A., AMBRÓSIO, C., BORGES, J., COELHO, P., COSTA, L., FERNANDES, S., GONÇALVES, I., GONÇALVES, M., GUERRA, M., MARQUES, M. L., PIMENTA, S., PINTO, P., SEQUEIRA, G., SIMÕES, E., TEIXEIRA, L., VAZ, C., VIEIRA-SOUSA, E., DA SILVA, J. - **Portuguese recommendations for the prevention, diagnosis and management of primary osteoporosis - 2018 update**. *Acta reumatologica portuguesa*, 43:1 (2018) 10–31.
- (7) INFARMED, I.P. - **Circular Informativa Conjunta N.º 08/CD/100.20.200 - Atualizada**. 2021. [Acedido a 10 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/5261813/Regime+excecional+e+tempor%C3%A1rio+de+participa%C3%A7%C3%A3o+de+testes+r%C3%A1pidos+de+antig%C3%A9nio+%28TRAg%29+de+uso+profissional/f4a6da27-44ce-ca90-a313-0d4ce6544fd2>
- (8) INFARMED, I.P. - **Decreto-Lei n.º 134/2005**. Diário da República n.º 156/2005, I Série A de 16 de agosto de 2005, páginas 4763 - 4765. [Acedido a 10 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://files.dre.pt/ls/2005/08/156a00/47634765.pdf>

- (9) APIFARMA. - **Conhecimento - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)**. [Acedido a 1 de junho de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.apifarma.pt/conhecimento/tratar-de-mim/medicamentos-nao-sujeitos-a-receita-medica/>
- (10) MENDES, A. P. - **Candidíase vulvovaginal - Manifestações e tratamento**. epublicação - Centro de Informação do Medicamento, 2020. [Acedido a 10 de maio de 2022]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_candidiase_vulvovaginal_final_11673414455fb7f4bc905c1.pdf
- (11) INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento Candiset 3 dias 20 mg/g creme vaginal**. [Acedido a 10 de maio de 2022]. Disponível na Internet: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml?jsessionid=z4Q36-Zv8wMbVcXyPcfYJ3Qn6rUUEFO8T6CN8vo_.fo2
- (12) VICHY LABORATOIRES. - **Champô Anticaspa K - Couro cabeludo sensível, caspa aderente e sebo**. [Acedido a 20 de julho de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.vichy.pt/capilares/champo-anticaspa-k-couro-cabeludo-sensivel-caspa-aderente-e-sebo-dercos-technique/p38955.aspx>
- (13) VICHY LABORATOIRES. - **Champô Suave e Fortificante Mineral Suave**. [Acedido a 20 de julho de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.vichy.pt/capilares/champo-suave-e-fortificante-mineral-suave-dercos-technique/p27672.aspx>
- (14) INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento PANKREOFLAT® 172 / 80 mg comprimidos revestidos**. [Acedido a 15 de junho de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
- (15) MÉDIS. - **Indigestão: porque ocorre e como a evitar?**. [Acedido a 14 de junho de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.medis.pt/mais-medis/dieta-e-nutricao/indigestao-porque-ocorre-e-como-a-evitar/>
- (16) LUSÍADAS. - **Conjuntivite: bacteriana ou viral?**. [Acedido a 22 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.lusiadas.pt/blog/doencas/sintomas-tratamentos/conjuntivite-bacteriana-ou-viral>
- (17) SILVA, T. M. - **Conjuntivite**. Hospital da Luz, 2020. [Acedido a 22 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.hospitaldaluz.pt/pt/dicionario-de-saude/conjuntivite>
- (18) PEREIRA, M. M. - **Conjuntivite**. Saúde bem estar, 2020. [Acedido a 22 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.saudebemestar.pt/pt/clinica/ofthalmologia/conjuntivite/>

- (19) THÉA LET'S OPEN OUR EYES. - **Blephaclean**. 2016. [Acedido a 19 de julho de 2022]. Disponível na Internet: <https://thea.pt/produtos/blephaclean>
- (20) CUF HOSPITAIS E CLÍNICAS. - **Como e quando fazer o tratamento do herpes labial**. 2019. [Acedido a 20 de julho de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.cuf.pt/mais-saude/tratamento-herpes-labial>
- (21) INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento Zovirax Duo 50 mg/g e 10 mg/g creme**. [Acedido a 20 de julho de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
- (22) SIMÓN, A. - **Ficha técnica do cim - Herpes labial**. Revista da Ordem dos Farmacêuticos. Vol.104 (2012) p.117,118. [Acedido a 20 de julho de 2022]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/ft104_herpes_labial_14930566765b042f4e36f17.pdf

Anexos

Anexo I - Formulário de Intervenção Farmacêutica - Recrutamento - Programa OsteoReminder.

Programa OsteoReminder

Programa de Intervenção Farmacêutica de Apoio à Pessoa em Tratamento com Denosumab



Importante!

Estes formulários deverão ser submetidos *online* através do seguinte *link*: <https://forms.office.com/r/t467DtmSNW>

Formulário de Intervenção Farmacêutica - Recrutamento

Data:

1. Dados do utente

Caso o utente recuse integrar o Programa, preencher apenas **data de nascimento** e **género** e avançar para o ponto 2

Nome do utente (primeiro e último): _____ Género: F M

Data de nascimento: __/__/____ Contacto telefónico: _____

2. Programa OsteoReminder

2.1 Utente pretende integrar o Programa?

Sim¹

Não². Motivo: _____

¹Enviar Consentimento Informado para o CEDIME, através dos envelopes RSF.
²Terminar preenchimento do formulário. Submeter online.

3. Dados da Dispensa

3.1 Data da dispensa:

4. Eventos Adversos e Reclamação de Produto

4.1 O utente relata algum efeito adverso ou reclamação de produto?

- Não
 Sim

Se aplicável, inclua informação sobre o evento adverso/reclamação de produto: sintomas, outros medicamentos suspeitos, as ações tomadas (continuou a ser tomado, permanentemente descontinuado ou suspenso), a data de início e duração dos sintomas, critérios de gravidade e evolução: _____

Lote do medicamento Denosumab em causa: _____

4.2 O evento adverso/reclamação de produto foi notificado ao INFARMED ou à AMGEN?

- Não
 Sim

5. Próxima Dispensa

A dose recomendada é de 60 mg de Denosumab administrados na forma de uma injeção subcutânea única, uma vez de 6 em 6 meses, salvo indicação médica em contrário.

5.1 Data prevista para a próxima dispensa e administração:

Relembrar o utente que será contactado via telefone aproximadamente **1 semana** depois da ida à farmácia para acompanhamento, e **1 mês antes** da próxima dispensa prevista do medicamento Denosumab.

Observações:

Anexo 2 - Formulário de Intervenção Farmacêutica - Contacto de *Follow-Up* - Programa OsteoReminder.

Programa OsteoReminder 

Programa de Intervenção Farmacêutica de Apoio à Pessoa em Tratamento com Denosumab

Data

Data de recrutamento na Farmácia: __/__/____

Nome do utente (primeiro e último): _____ Género: F M

Data de nascimento: __/__/____ Contacto telefónico: _____

1. Eventos Adversos e Reclamação de Produto

1.1 O utente relata algum efeito adverso ou reclamação de produto?

Não
 Sim

Se aplicável, inclua informação sobre o evento adverso/reclamação de produto: sintomas, outros medicamentos suspeitos, as ações tomadas (continuou a ser tomado, permanentemente descontinuado ou suspenso), a data de início e duração dos sintomas, critérios de gravidade e evolução: _____

Lote do medicamento Denosumab em causa: _____

1.2 O evento adverso/reclamação de produto foi notificado ao INFARMED ou à AMGEN?

Não
 Sim

2. Intervenção Farmacêutica

2.1 Quais as intervenções realizadas durante o contacto de Follow-Up?

Esclarecimento de dúvidas do utente
 Alerta para possíveis efeitos adversos e como os minimizar
 Reforço de medidas não-farmacológicas
 Referenciação a consulta médica
 Outro: _____

Observações:

PARTE II

Relatório de Estágio no INFARMED

Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Lista de Abreviaturas

DGRM - Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

EMA - Agência Europeia do Medicamento

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

INFARMED, I.P. - INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

RAM - Reações Adversas a Medicamentos

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

TAIM - Titulares de Autorização de Introdução no Mercado

URF - Unidades Regionais de Farmacovigilância

I. Introdução

A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) possibilita aos seus alunos a realização de estágios curriculares na área da Indústria, Análises Clínicas, Distribuição, Investigação além do estágio obrigatório em farmácia comunitária, e da possibilidade de estágio em Farmácia Hospitalar. Esta é uma oportunidade extraordinária para os estudantes no sentido em que, nos permite escolher, dentro da vasta gama de saídas profissionais que o nosso curso nos concede, e de acordo com as nossas preferências, a área em que queremos estagiar. É ainda um aspeto que nos diferencia dos restantes alunos do MICF e que nos confere alguma vantagem, já que a FFUC é a única faculdade de farmácia do país em que tal se verifica.

O INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED, I.P.) é uma das instituições que estabelece protocolo com a FFUC e que abre as portas a alunos estagiários. Todos os anos, são disponibilizadas vagas nas diversas direções, nomeadamente na Direção de Avaliação do Medicamento, na Direção de Gestão do Risco de Medicamentos (DGRM), a Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde e na Direção de Informação e Planeamento Estratégico.

Assim, o INFARMED, I.P., mais concretamente a DGRM, foi a segunda entidade que escolhi como local de aprendizagem nesta fase final e tão importante do curso. Aprender com aquela que é a autoridade regulamentar do medicamento em Portugal, encarar os assuntos através da perspetiva da mesma, e fazê-lo integrada numa equipa que trabalha em uma das áreas que mais interesse me suscitou ao longo do percurso académico, a farmacovigilância, foram as razões que sustentaram a minha decisão. O meu estágio na DGRM decorreu no período de 2 de maio de 2022 a 29 de julho de 2022, sob a orientação da Dra. Márcia Silva e em articulação com os restantes membros da equipa.

Tal como no relatório acima exposto, este também se encontra estruturado num formato de análise SWOT, dividido nos respetivos fatores internos (Pontos Fortes e Pontos Fracos) e externos (Oportunidades e Ameaças) com a sua devida exposição e justificação.

2. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

Criado em 1993 com a designação de Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, alterada, em 2006, para Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., o INFARMED, I.P., é um instituto público de regime especial e autónomo do ponto de vista administrativo e financeiro e com património próprio, cujas instalações físicas estão situadas no Parque da Saúde, em Lisboa. (1,2)

A sua missão é “regular e supervisionar os setores dos medicamentos de uso humano e produtos de saúde, segundo os mais elevados padrões de proteção da saúde pública, e garantir o acesso dos profissionais da saúde e dos cidadãos a medicamentos e produtos de saúde de qualidade, eficazes e seguros”. Sob a sua responsabilidade encontra-se as atividades de avaliação e autorização de medicamentos, monitorização das suas reações adversas, licenciamento e inspeção das atividades farmacêuticas, garantia de qualidade de medicamentos e produtos de saúde, disponibilização de informações relativas aos mesmos e supervisão da evolução do mercado. (2)

Em termos organizacionais, o INFARMED, I.P. é constituído por um total de 14 unidades orgânicas, das quais 9 têm função de negócio e 5 têm função de suporte e ainda por 5 órgãos, tal como representado no organograma da Figura 1. (3)

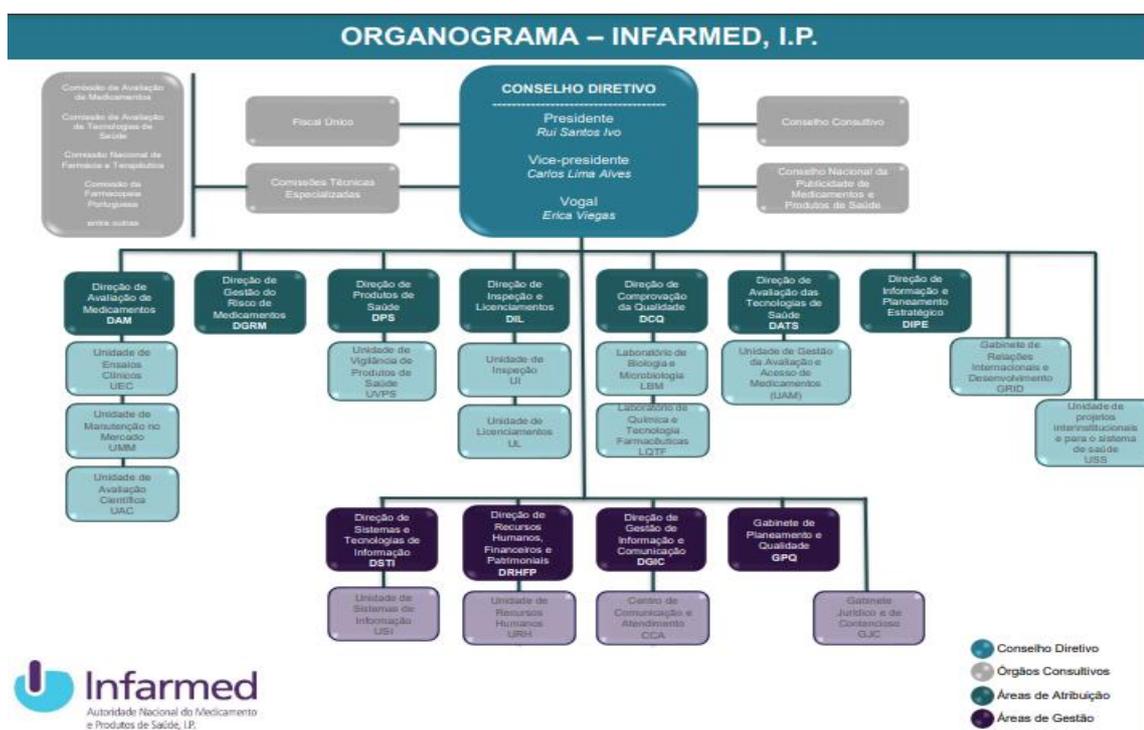


Figura 1 - Organograma – INFARMED, I.P. (3)

2.1. Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

A DGRM é uma das unidades orgânicas que constituem o INFARMED, I.P., e que é, atualmente, dirigida pela Dra. Márcia Silva. Esta encontra-se organizada em duas equipas: uma responsável pela gestão do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) e Gestão do Sinal e a outra responsável pela Gestão do Risco e Implementação de Medidas de Minimização de Risco.

Tal como preconizado na Portaria n.º 306/2015, de 23 de setembro, esta direção é responsável por diversas atividades tais como coordenar o SNF de Medicamentos de Uso Humano e as atividades das respetivas unidades de farmacovigilância, garantir a monitorização de segurança dos medicamentos, participar em atividades de aconselhamento científico e regulamentar, informar a população em geral e os profissionais de saúde quanto a questões relativas à segurança dos medicamentos, representar o INFARMED, I.P. em atividades de farmacovigilância promovidas por agências de medicamentos como a Agência Europeia do Medicamento (EMA), entre outras. (4)

3. Análise SWOT

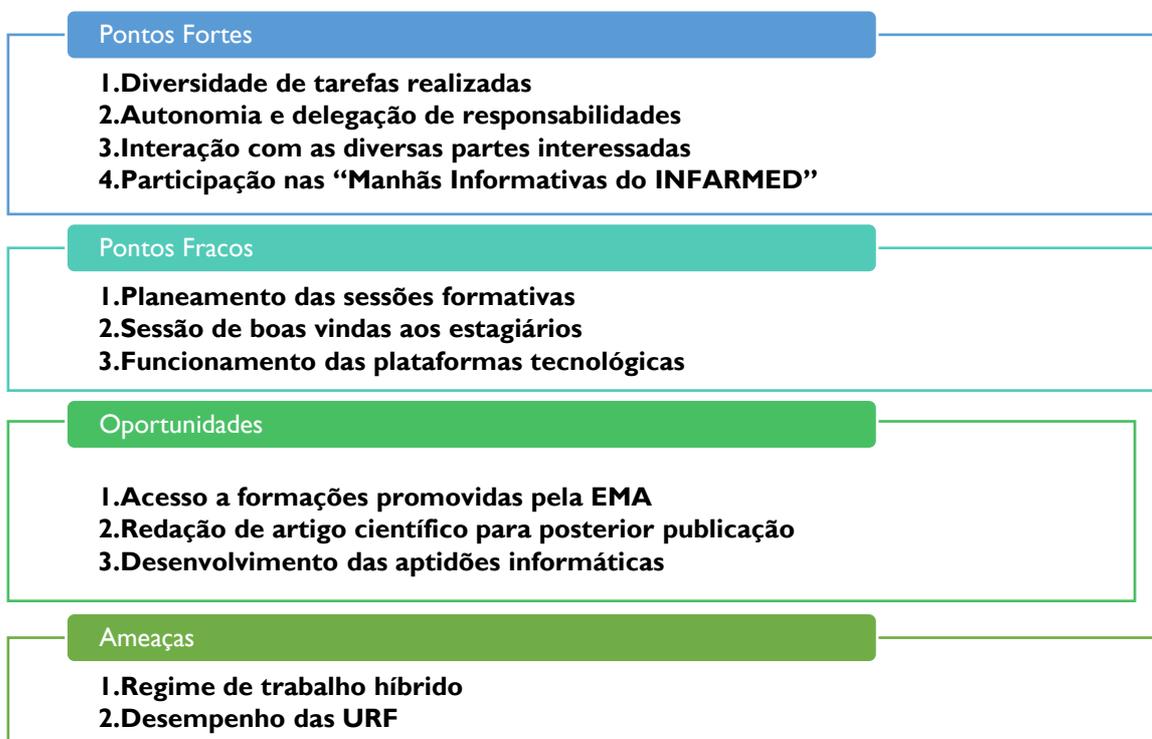


Figura 2 - Análise SWOT relativa ao estágio curricular realizado no INFARMED, I.P.

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Diversidade de tarefas realizadas

No primeiro dia de estágio fui informada de que não iria ser colocada especificamente numa das equipas da DGRM, e por isso, tive a possibilidade de trabalhar com ambas durante estes três meses. A codificação de reações adversas a medicamentos (RAM) segundo a terminologia MedDRA, o carregamento no Portal RAM de casos enviados diretamente para a DGRM, o carregamento da classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* e da Denominação Comum Internacional dos medicamentos considerados suspeitos nos casos notificados, a verificação de casos duplicados, a pesquisa em bases de dados como o *EudraVigilance* e a elaboração de Relatórios Mensais de monitorização da atividade das Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF) foram algumas das atividades que desempenhei em colaboração com a equipa do SNF e Gestão do Sinal. Por sua vez, com a equipa de Gestão do Risco e Implementação de Medidas de Minimização do Risco, fiquei essencialmente responsável por fazer a avaliação de alguns Materiais Educacionais e de Cartas Dirigidas aos Profissionais de Saúde que eram enviadas pelos Titulares de Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) ao INFARMED, I.P. para que estes fossem sujeitos a aprovação. A meu ver a abrangência de tarefas que pude realizar foi uma vantagem pois permitiu uma formação muito completa em farmacovigilância.

3.1.2. Autonomia e delegação de responsabilidades

Um dos aspetos com mais relevância na minha passagem pela DGRM foi o sentido de profissionalismo e responsabilidade que me foi transmitido. Isto porque, desde o início do estágio, sempre que me era distribuída uma tarefa, essa ficava inteiramente ao meu encargo. Embora sempre com a devida supervisão e com todo o apoio por parte da equipa no esclarecimento de qualquer questão, foi-me concedida a autonomia para tratar dos diversos assuntos por mim mesma. Além disto, foi também uma excelente oportunidade de aprender a gerir o tempo e a priorizar os assuntos mais urgentes. Como trabalhei com as duas equipas da DGRM, ambas iam delegando atividades, algumas das vezes em simultâneo, e geralmente com prazos a cumprir associados, o que exigia capacidade de organização para que tudo estivesse preparado dentro da data limite estabelecida.

3.1.3. Interação com as diversas partes interessadas

Sendo o INFARMED, I.P. a autoridade reguladora do medicamento a nível nacional é inevitável que esta esteja em contacto permanente com as várias partes interessadas, tais como os TAIM, os membros da EMA e as URF. Ao longo do trabalho que desenvolvi nestes

três meses, foi-me possível interagir com alguns TAIM durante o processo de avaliação de Materiais Educacionais e para o esclarecimento de algumas questões relativas a notificações de suspeita de RAM submetidas por estes. O mesmo sucedeu-se com as URF relativamente ao último ponto referido.

Este aspeto foi muito relevante já que me permitiu perceber e enquadrar-me nas dinâmicas envolvidas entre os vários *stakeholders*, além de que evidencia a importância da colaboração entre as diversas entidades envolvidas no desempenho de atividades que contribuem para a melhoria da saúde pública.

3.1.4. Participação nas “Manhãs Informativas do INFARMED”

O INFARMED, I.P. realiza mensalmente um evento denominado de “Manhãs Informativas”, dirigido a todos os seus colaboradores e parceiros, onde são apresentados e discutidos temas no âmbito da atividade regulamentar e científica, e onde são divulgadas as atividades desenvolvidas pelo INFARMED, I.P.. (5) Tive a oportunidade de presenciar duas sessões, uma delas preparada e apresentada por alguns elementos da DGRM.

Este tipo de iniciativas revela a importância que é dada nesta instituição à formação multidisciplinar das suas equipas e de toda a comunidade científica garantido o acesso a informação científica de qualidade e enquadrada na realidade do território português, perspetivando a contínua melhoria dos projetos e do trabalho desenvolvidos na área da saúde.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Planeamento das sessões formativas

No primeiro dia de estágio foi-me cedido um plano de formação constituído por um total de 18 sessões, distribuídas ao longo de duas semanas e meia. Estas foram prestadas pelos membros da DGRM e tinham como intuito apresentar e fornecer uma base teórica das funções exercidas nesta direção. Embora considere que este tipo de atividades seja imprescindível para a correta integração e contextualização de um novo membro na equipa, penso que o seu planeamento não foi o mais acertado. No decorrer deste período verifiquei que este espaço temporal podia ter sido encurtado, já que a maioria das sessões eram relativamente curtas e no resto do dia não me eram distribuídas tarefas. Isto porque enquanto não tivesse a maioria das formações não era capaz de realizá-las com alguma independência. A agravar a situação, algumas das sessões tiveram de ser adiadas e, assim, este período estendeu-se para um total de três semanas. Desta forma, sinto que o meu tempo não foi devidamente aproveitado nesta fase inicial, e que poderia ter iniciado mais cedo o desempenho

de tarefas que, posteriormente, me foram solicitadas se o plano formativo tivesse sido melhor organizado.

3.2.2. Sessão de boas vindas aos estagiários

O INFARMED, I.P. tem por regra organizar uma sessão de boas vindas sempre que recebem um novo grupo de estagiários nas suas imediações. No meu caso e dos meus colegas, estava previsto que esta decorresse no terceiro dia de estágio, mas acabou por ser adiada. Mais tarde, cerca de um mês depois, fui notificada que esta sessão ir-se-ia realizar entretanto, o que uma vez mais não aconteceu, após ter sido informada que esta iria ser adiada novamente. Apesar do acolhimento excepcional que recebi por parte da DGRM, considero que esta sessão de boas vindas seria um ponto de partida muito importante na minha integração no INFARMED, I.P., no sentido em que possivelmente ir-me-ia ser dado a conhecer o INFARMED, I.P. enquanto instituição e ficaria com uma breve noção das funções de cada direção. Além disto, seria uma oportunidade de conhecer alguns dos colaboradores de cada direção, algo que durante o estágio não se verificou, dada a pouca interação e comunicação que se estabelece diariamente entre as várias equipas.

3.2.3. Funcionamento das plataformas tecnológicas

As atividades desenvolvidas na DGRM dependem muito do recurso a plataformas tecnológicas tais como o Portal RAM, o *EudraVigilance* e a *VigiBase* que são bases de dados de notificações de RAM. Apesar de serem a base de trabalho diária da DGRM e de outras autoridades internacionais, estas são pouco intuitivas em alguns aspetos da sua utilização e a velocidade de processamento da informação é, por vezes, demasiado lenta. Em relação ao *email*, foram também recorrentes as situações em que este estava temporariamente inativo.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Acesso a formações promovidas pela EMA

No decorrer deste estágio, foi-me aconselhada a realização de formações que complementassem e aprofundassem os meus conhecimentos na área da farmacovigilância. Assim, assisti a formações no âmbito de noções básicas de farmacovigilância, da deteção de duplicados e da recolha de notificações de RAM com alta qualidade. Estes revelaram-se muito úteis pois abordaram muitos aspetos com os quais contactei por diversas vezes, sendo que esta preparação prévia facilitou a realização dos trabalhos que me cediam. Mas além disto, ajudaram na compreensão de alguns conceitos menos intuitivos e de outros tópicos que não integraram a componente formativa nem o trabalho realizado na DGRM, mas que são

igualmente relevantes na área da farmacovigilância. Por fim, o facto de integrar o INFARMED, I. P., ainda que como estagiária, permitiu-me assistir a formações *online* disponibilizadas pelo site da EMA, às quais enquanto cidadã comum não iria conseguir aceder.

3.3.2. Redação de artigo científico para posterior publicação

Um dos trabalhos que me foi sugerido foi a elaboração de um artigo científico relacionado com o tema da nossa monografia, mas enquadrado no âmbito da farmacovigilância. Assim, o trabalho que desenvolvi em conjunto com uma médica a estagiar no INFARMED, I.P. e com o meu orientador, consistiu na análise e interpretação das RAM notificadas a nível mundial e, extraídas da base de dados *VigiBase*, em que se considerou como suspeito o medicamento Palforzia[®], destinado ao tratamento da alergia ao amendoim. (6)

Com este projeto consegui aperfeiçoar as minhas técnicas de pesquisa e tratamento de dados e estimular o meu espírito/pensamento crítico. Foi também a primeira vez em que trabalhei diretamente com um profissional de saúde que não fosse farmacêutico. As diferentes perspetivas e formas de abordar os assuntos, a partilha de ideias e conhecimentos fizeram deste trabalho uma oportunidade única e muito enriquecedora, ao longo da qual pude constatar realmente a importância da cooperação das diversas classes profissionais na área da saúde.

3.3.3. Desenvolvimento das aptidões informáticas

Um dos aspetos que claramente constatei durante a minha passagem pela DGRM e pelas experiências partilhadas com os restantes colegas a estagiar também no INFARMED, I.P., é que o conhecimento que tenho dos recursos informáticos à minha disposição é muito limitado, referindo-me neste caso especificamente ao *Microsoft Excel*, e fazendo uma análise retrospectiva, realmente foram raras as ocasiões que em contexto académico tive de recorrer a este. Atendendo a que uma parte muito considerável do trabalho que realizei passava pela análise e interpretação de dados foi inevitável a utilização desta ferramenta para o tratamento e apresentação dos mesmos. Com a ajuda da equipa, aprendi a utilizar diversas das funcionalidades disponibilizadas pelo *Microsoft Excel*, e que seguramente serão muito úteis em situações futuras.

Além disto, tal como qualquer empresa, o INFARMED, I.P. rege-se por procedimentos que foram desenvolvidos com o intuito de harmonizar a sua atividade, nomeadamente ao nível da utilização do *e-mail*, neste caso o *Outlook*, e do armazenamento de informação na sua base de dados. Ao nível destes aspetos, também fui instruída quanto à forma correta de proceder

e que assegura a rastreabilidade da informação, cuidados que até então não faziam parte da minha rotina.

3.4. Ameaças

3.4.1. Regime de trabalho híbrido

A entrada em vigor do “Regulamento de Teletrabalho aprovado no INFARMED” e publicado em Diário da República a 28 de abril de 2022, veio autorizar o regime de teletrabalho de três dias por semana no máximo, alternado com o regime presencial, dando continuidade a uma situação que já estava a decorrer dada as alterações laborais impostas pela COVID-19.
(7)

Posto isto, os elementos da equipa que se encontravam presencialmente nas instalações variavam diariamente, o que principalmente numa fase inicial não foi o ideal. Isto porque, a interação com os diferentes membros da DGRM não era igual, sendo que apenas alguns ficaram responsáveis de algum modo por me guiar e orientar durante o estágio. Assim, nos dias em que estes estavam em teletrabalho, e apesar de se encontrarem sempre contactáveis e os membros que estavam a trabalhar presencialmente estarem sempre disponíveis para me ajudar, senti em algumas situações que um acompanhamento presencial, teria sido mais eficaz no esclarecimento de algumas questões e compreensão de determinadas tarefas.

3.4.2. Desempenho das URF

Mensalmente, a equipa elabora Relatórios Mensais de Monitorização da Atividade das diversas URF, e seguidamente efetua-se uma reunião onde são discutidos os assuntos mais relevantes. Alguns dos problemas mais frequentes associados à sua atividade são a fraca qualidade das narrativas dos casos, o reduzido número de casos notificados por algumas URF, erros nas submissões dos casos e atrasos no seu envio para a EMA, atraso na cedência de informações de *follow-up* e de esclarecimento de questões solicitadas.

Estes problemas comprometem a eficaz monitorização do perfil de segurança dos medicamentos e sobrecarregam a DGRM que tem de alocar vários recursos na resolução e tratamento destas situações.

4. Conclusão

Finalizar o meu percurso académico com um estágio no INFARMED, I.P. foi uma experiência gratificante. Integrar uma instituição com tamanha relevância na área do medicamento, enquadrar-me numa realidade profissional que até então desconhecia, aprender com profissionais competentes e exemplares e viver em Lisboa, são alguns dos aspetos que me forçaram a sair, uma vez mais, da minha zona de conforto e a crescer tanto a nível profissional como pessoal.

Todos os medicamentos causam reações adversas e o seu perfil de segurança nunca se encontra totalmente conhecido. Por estas razões, as atividades de monitorização das reações adversas a medicamentos e de minimização de riscos são fulcrais para assegurar que as pessoas não estão expostas a perigos desnecessários associados à sua administração. A gestão do risco dos medicamentos já na sua fase de comercialização desperta-me particular interesse e curiosidade, e durante este estágio constatei a importância do contributo do farmacêutico nesta área, desde logo tendo em consideração que a DGRM era maioritariamente constituída por farmacêuticos.

Deste estágio destaco ainda a preparação conferida não só para trabalhar em nome do INFARMED, I.P., mas também ao nível das indústrias farmacêuticas e das URF. Ainda que tenha encarado os diversos assuntos sempre da perspetiva da Autoridade Reguladora, pude ficar com uma noção do tipo de atividades desenvolvidas nestes locais. Além de que os conhecimentos aprofundados e adquiridos em farmacovigilância durante este período certamente constituem uma base muito importante para trabalhar em qualquer local com funções ligadas a esta área.

Em suma, concluo este relatório com um balanço positivo da experiência vivenciada durante este estágio. A multidisciplinidade das atividades realizadas e a interligação de diversos tipos de conhecimentos, o trabalho minucioso e atento, e ainda a interação direta com entidades externas ao INFARMED, I.P. fizeram desta uma etapa muito exigente, mas indiscutivelmente importante na minha preparação para entrada no mercado de trabalho.

Referências Bibliográficas

- (1) INFARMED - AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE, I.P. - **Cronologia**. [Acedido a 19 de julho de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/cronologia>
- (2) INFARMED - AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE, I.P. - **Apresentação**. [Acedido a 19 de julho de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>
- (3) INFARMED - AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE, I.P. - **Estrutura e Organização**. [Acedido a 19 de julho de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao>
- (4) MINISTÉRIOS DAS FINANÇAS E DA SAÚDE. **Portaria n.º 306/2015**. Diário da República N.º 186/2015, Série I de 2015-09-23, p. 8433–8439.
- (5) INFARMED - AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE, I.P.. - **INFARMED, I.P. retoma sessões de "Manhãs Informativas"**. (2022). [Acedido a 14 de julho de 2022]. Disponível na Internet: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-/journal_content/56/15786/5304171
- (6) UPPSALA MONITORING CENTRE. - **About VigiBase**. [Acedido a 17 de julho de 2022]. Disponível na Internet: <https://who-umc.org/vigibase/>
- (7) INFARMED, I.P. - **Deliberação n.º 545/2022 de 27 de abril de 2022**. Diário da República n.º 81/2022, Série II de 2022-04-27, páginas 319 - 323.

Anexos

Anexo I - Plano Formativo do Estágio.

FORMAÇÃO INICIAL 02/05/2022 a 29/07/2022 Márcia Branco Pereira				
COMPONENTE TEÓRICA				
Área de Formação	Formador	Data/Período		Rubrica do formador
GERAL				
Acolhimento e apresentação do Serviço	Márcia Silva	02/05/2022	Manhã	
Farmacovigilância Geral/ Regulamentação e legislação	Márcia Silva	02/05/2022	Manhã	
Sistema de Gestão da Qualidade	Magda Pedro / Ana Moreira	04/05/2022 12/05/2022	Tarde Manhã	
PRAC	Ana Sofia Martins	17/05/2022	Manhã	
Plano de gestão do Risco (PGR)	Magda Pedro	16/05/2022	Tarde	
Estudos de Segurança Pós Autorização (PASS)	Ana Severiano	11/05/2022	Manhã	
Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)	Ana Severiano	11/05/2022	Manhã	
Monitorização da segurança das vacinas COVID-19	Patricia Catalão	12/05/2022	Manhã	
Comunicações aos Profissionais de Saúde	Magda Pedro	16/05/2022	Tarde	
Material educacionais	Magda Pedro	16/05/2022	TARDE	
Organização do SNF	Fátima Bragança	09/05/2022	Tarde	
Receção e análise de notificações de RAM enviadas por PS e Utentes - Portal RAM	Cristina Mousinho	23/05/2022	Manhã	
NUI/RA	João Paulo Fernandes	10/05/2022	Tarde	
Portal RAM	Fátima Hergy	12/05/2022	Tarde	
Pesquisa de RAM (PRAM e EVDAS)	Luís Vítor Silva	13/05/2022	Tarde	
Comunicações aos Profissionais de Saúde / Utentes – Circulares Informativas	Adriana Gamboa	16/05/2022	Manhã	
Gestão do Sinal (EPITT)	João Paulo Fernandes	10/05/2022	Tarde	
Receção de XML G/NG - Verificação duplicados	Sandra Queiroz	03/05/2022	Manhã	
Ferramentas de monitorização do SNF	Ana Moreira	12/05/2022	Manhã	
COMPONENTE PRÁTICA - Equipa Gestão do SNF/Sinal e Equipa de Gestão do Risco e Implementação de MMR				
Decorrerá em paralelo com a formação				

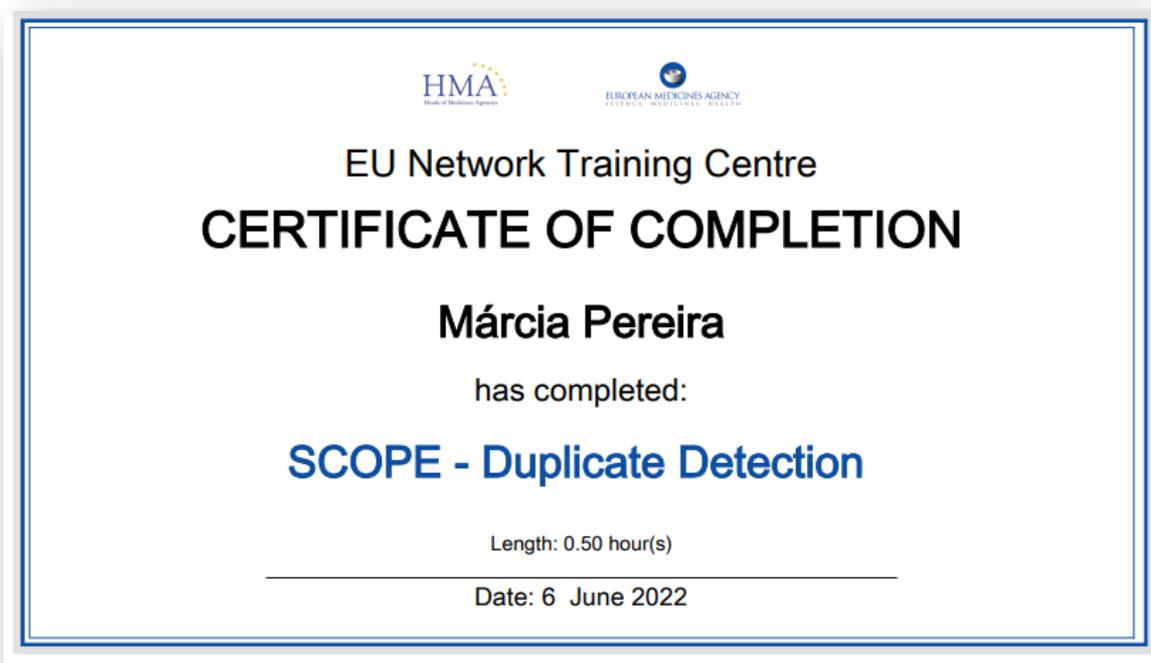
Anexo 2 - Certificado de conclusão do curso “Introduction to pharmacovigilance”.



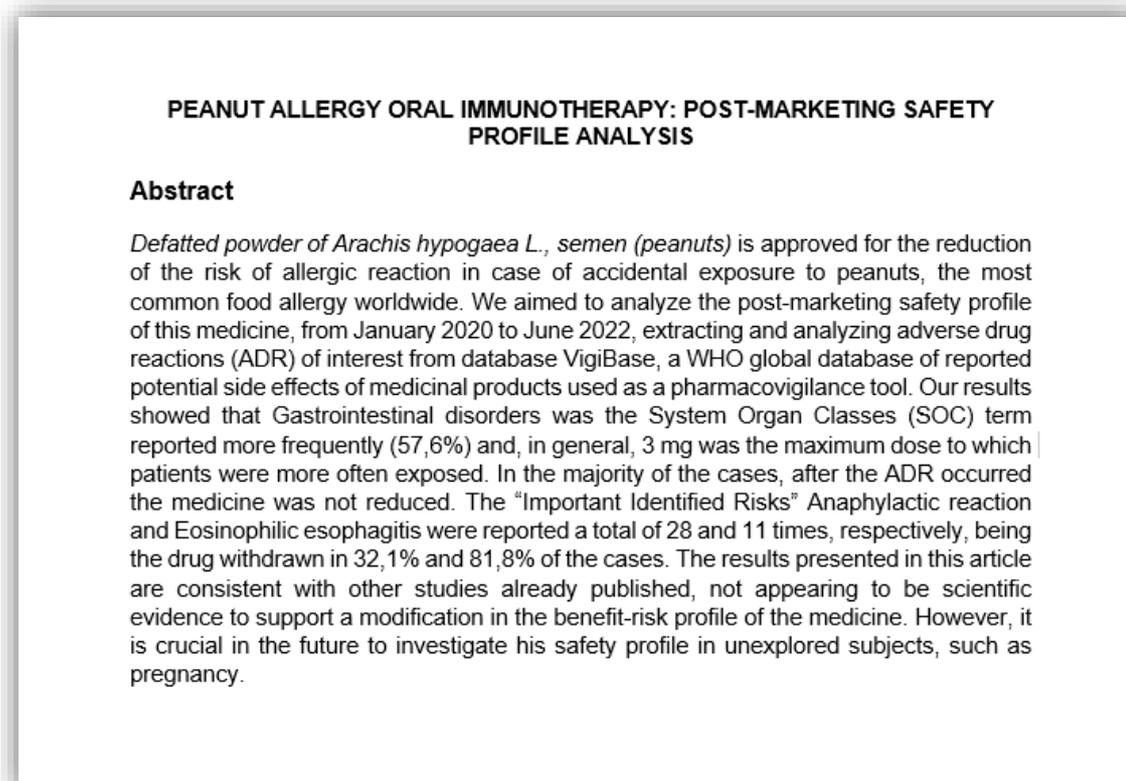
Anexo 3 - Certificado de conclusão do curso “Collecting high quality ADR reports”.



Anexo 4 - Certificado de conclusão do curso “SCOPE – Duplicate Detection”.



Anexo 5 - Abstract do artigo científico redigido durante o estágio.



PARTE III

Monografia

“Alergias alimentares: da origem ao tratamento”

Lista de Abreviaturas

AA - Alergias Alimentares

AIT - Imunoterapia com alérgenos

BAT - *Basophil Activation Test*

BTK - Tirosina Cinase de Bruton

CDSN - *Corneodesmosin*

DA - Dermatite Atópica

EPIT- Imunoterapia epicutânea

EUA - Estados Unidos da América

FcεRI - Receptor de alta afinidade para a região Fc da imunoglobulina E

FLG - *Filaggrin*

Ig - Imunoglobulina

IL - Interleucina

ILC2 - Células inatas linfoides tipo 2

ITO - Imunoterapia Oral

MAT – *Mast Cell Activation Test*

nTreg – células Treg naïve

OFC - *Oral Food Challenge*

sIgE - IgEs específicas para o alimento alérgico

SLIT - Imunoterapia sublingual

SPINK5 - *Serine Peptidase Inhibitor Kazal Type 5*

SPT- *Skin Prick Test*

TEWL - Perda transepidérmica de água

TGF-β - Fator de crescimento transformante beta

Th2 - T *helper* 2

Treg - T reguladoras

TSLP - Linfopoeitina estromal tímica

UCA - Ácido urocânico

Índice de Figuras

Figura 1 - Mecanismo de tolerância oral (A) e de sensibilização oral (B).....	50
Figura 2 - Sugestão de um fluxograma decisional na abordagem ao diagnóstico de alergias alimentares IgE mediadas	56
Figura 3 - Esquema representativo do regime posológico do Palforzia®	62

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Estudos recentes, realizados com o intuito de analisar as diferenças existentes entre indivíduos alérgicos e não alérgicos quanto à composição da microbiota intestinal.....	52
Tabela 2 - Fontes alternativas dos micronutrientes em risco de aporte nutricional deficitário após eliminação de alguns alimentos alergénico da dieta	59
Tabela 3 - Excipientes de origem alimentar e formas farmacêuticas onde são frequentemente incorporados.....	64

Resumo

A alergia alimentar é um problema de saúde pública em ascensão e dada a sua relevância já foi denominada de “segunda vaga da epidemia das alergias”. Em termos fisiopatológicos, as alergias alimentares mediadas pelas Imunoglobulinas E são as mais frequentes. Diversos fatores de risco correlacionados entre si têm sido apontados como responsáveis pelo considerável aumento do número de casos a nível mundial. O diagnóstico desta patologia consiste na avaliação da história clínica seguida da realização de testes de sensibilização e de *Oral Food Challenges*. As *guidelines* mais recentes defendem a introdução precoce dos alergénios na dieta como a melhor estratégia de prevenção da doença. Os fármacos disponíveis para este problema de saúde são escassos, com a Imunoterapia com Alergénios a ser a única estratégia bem-sucedida, e por esta razão, a eliminação do alergénio da dieta continua a ser principal forma de gestão da doença. Ainda assim, outros tratamentos atualmente em estudo, nomeadamente medicamentos biológicos apresentam indicadores muito favoráveis, perspetivando-se uma futura aprovação. A presença de alergénios alimentares em medicamentos poderá representar um risco para estes indivíduos que nem sempre é devidamente valorizado pelos profissionais de saúde.

Palavras-Chave: Alergia alimentar, Patogénese, Prevenção, Diagnóstico, Dietas de eliminação, Tratamento.

Abstract

Food allergy is a public health problem on the rise and given its relevance has already been called the "second wave of the allergy epidemic". In pathophysiological terms, food allergies mediated by Immunoglobulins E are the most frequent. Several risk factors correlated with each other have been pointed out as responsible for the considerable increase in the number of cases worldwide. The diagnosis of this pathology consists in the evaluation of the clinical history followed by sensitization tests and Oral Food Challenges. The most recent guidelines advocate the early introduction of allergens into the diet as the best disease prevention strategy. The drugs available for this health problem are scarce, with Allergen Immunotherapy being the only successful strategy, and for this reason, elimination of allergen from the diet remains the main form of disease management. Nevertheless, other treatments currently under study, namely biological medicines, have very favorable indicators, with a view to future approval. The presence of food allergens in medicines can represent a risk for these individuals that is not always properly valued by health professionals.

Keywords: Diagnosis, Elimination Diets, Food allergy, Pathogenesis, Prevention, Treatment.

Metodologia

O *Pubmed* e o *Web of Science* foram as bases de dados consultadas entre janeiro e julho de 2022 para a realização desta monografia. “*Food allergy*” foi palavra-chave utilizada na primeira fase de pesquisa, cujo objetivo era selecionar alguns artigos de revisão que fizessem uma apresentação global do tema. Após a análise desses artigos e tomada a decisão de abordar neste trabalho exclusivamente as alergias alimentares mediadas por IgEs, iniciou-se o segundo momento de pesquisa. Já mais específica e focada nos pontos considerados relevantes de serem apresentados, além de “*food allergy*” recorreu-se aos termos “*diagnosis*”, “*treatment*” “*pathogenesis*”, “*prevention*” e “*elimination diets*”. Além disto, o espaço temporal de pesquisa foi limitado aos trabalhos publicados nos últimos 5 anos, tendo em conta a atualidade do tema e a elevada quantidade de informação publicada. Por fim, a publicação numa revista científica cujo fator de impacto pertença ao quartil Q1 foi o critério utilizado para a aceitação dos artigos. Ainda assim, alguns artigos de revistas científicas pertencentes ao quartil Q2 foram aceites atendendo à relevância da sua informação.

1. Introdução

As alergias alimentares (AA) podem ser definidas como uma resposta exacerbada do sistema imunitário contra proteínas alimentares, que são reconhecidas como um perigo para o organismo. (1) Estas são classificadas de acordo com o mecanismo patológico em três tipos: as mediadas por imunoglobulinas E (IgEs), as não mediadas por IgEs e ainda as mistas. (2) Contrariamente às AA, as intolerâncias alimentares não envolvem o sistema imunitário, caracterizando-se pela dificuldade na digestão de determinados alimentos. (3)

Nos últimos anos, a prevalência das AA, assim como de outras doenças alérgicas, aumentou significativamente, em particular nos países desenvolvidos. São vários os fatores de risco identificados e propostos como causas do desenvolvimento desta doença, como por exemplo as alterações na integridade da barreira cutânea, a predisposição genética e alterações na microbiota intestinal. Contudo, a sua natureza multifatorial dificulta a elucidação das causas efetivamente envolvidas nesta patologia. (4)

Eliminar da dieta o alergénio responsável pela resposta alérgica e todos os alimentos onde este pode estar presente é a principal forma de gestão da doença. No entanto, esta estratégia não protege o paciente de eventuais reações alérgicas acidentais, além de afetar negativamente a qualidade de vida destes indivíduos a nível nutricional, psicológico, social e financeiro. Por estas razões, o desenvolvimento de fármacos capazes de reverter esta condição tem sido um dos principais alvos de trabalho dos investigadores, particularmente na área da Imunoterapia com Alergénios (AIT) contudo, ainda só um medicamento, destinado a indivíduos com alergia ao amendoim, foi aprovado. (5)

Neste sentido, o objetivo da presente monografia é fornecer uma perspetiva global das AA, com foco nas mediadas por IgEs, e serão abordados tópicos tais como os principais fatores de risco para o desenvolvimento da doença, as estratégias de prevenção atualmente defendidas, os métodos de diagnóstico, os riscos associados à implementação de dietas restritivas, e ainda os tratamentos atualmente aprovados e em desenvolvimento.

2. Alergias alimentares: epidemiologia e breve contextualização

O número de indivíduos com AA é um parâmetro relativamente difícil de determinar com precisão e que é normalmente estimado por excesso, dado que se recorre muitas vezes a dados obtidos a partir de questionários e inquéritos dirigidos ao paciente ou familiar e que carecem de confirmação através de um *Oral Food Challenge* (OFC), o *gold standard* do diagnóstico. (6) Ainda assim, estima-se que as AA afetam quase 10% da população mundial e a sua prevalência tem aumentado significativamente nos últimos anos, em particular nos países

desenvolvidos. (7) Estima-se que nos Estados Unidos da América (EUA), 4% a 6% das crianças e cerca de 4% dos adultos têm alguma alergia alimentar, e que na Europa, a doença atinge cerca de 17 milhões de pessoas dos quais, 3,5 milhões têm menos de 25 anos. (1,8) Em Portugal, a prevalência das AA na população adulta e em adolescentes, determinadas com base em testes de diagnóstico, é de 1% e de 1,41% respetivamente. (9,10) Já na faixa etária dos 3 aos 11 anos, cerca de 1,4% desta população apresenta uma reação adversa a alimentos associada a IgEs. (11)

Os ovos, leite e derivados, amendoins, frutos secos, peixe, marisco, trigo, soja e o sésamo são responsáveis por 90% das reações. Esta é uma doença que normalmente surge nas crianças, embora seja possível que se desenvolva já na idade adulta. Por norma, o organismo acaba por conseguir ultrapassar esta condição, contudo a alergia a alguns alimentos como o amendoim e os frutos secos mantém-se, frequentemente, ao longo do tempo. (1)

3. Alergias alimentares mediadas por IgEs

3.1. Manifestações clínicas

Classificadas como reações de hipersensibilidade tipo I, caracterizam-se pela produção de IgEs específicas contra o alérgeno alimentar. (12) Os sintomas manifestam-se rapidamente, entre minutos até 2 horas após ingestão do alérgeno, e são muito variados podendo afetar a pele, os aparelhos digestivo, cardiovascular, respiratório e neurológico (12). Os sintomas mais reportados são os vômitos, a diarreia, a dor abdominal, garganta e língua inchadas; urticária, angioedema e prurido; tosse constante, falta de ar e exacerbação da asma; hipotensão, colapso cardiovascular, tonturas, fraqueza, inconsciência e palidez. (1) No pior dos cenários, pode desencadear-se uma reação envolvendo vários órgãos, denominada de anafilaxia, e que pode ser fatal. (12)

3.2. Mecanismo fisiopatológico

Numa situação normal, após a ingestão de um alimento, ocorre um processo conhecido como tolerância oral, que se caracteriza pela ausência de uma resposta imunitária contra os antígenos aí presentes. (13) Este processo envolve, de forma muito sucinta, a diferenciação de células T naïve em células T reguladoras (Treg) ao nível dos nódulos linfáticos, após a apresentação do antígeno pelas células dendríticas CD103+. (13,14) Posteriormente, estas células Treg sofrem expansão ao nível da lâmina própria por ação da IL-10. (13) As células Treg que são responsáveis por regular o sistema imunitário, suprimem as respostas mediadas pelas células T *helper* 2 (Th2) e a hipersensibilidade imediata dos mastócitos. (15)

Este processo caracteriza-se, ainda pelo aumento da produção de IgAs e IgG4s e pela anergia das células T específicas para o antígeno. (13,14)

Contudo, em indivíduos com AA constata-se um fenómeno designado de sensibilização, que ocorre normalmente por via oral, mas também por via cutânea e pulmonar, ainda que não seja tão frequente. (4,16) Nesta situação, após a passagem do antígeno pelo epitélio ocorre a libertação de citocinas pró-inflamatórias denominadas alarminas (IL-25, IL-33 e TSLP). Estas citocinas atuam diretamente em células apresentadoras de antígeno e em células inatas linfoides tipo 2 (ILC2), promovendo o início de uma resposta imunológica do tipo Th2. (16)

As células apresentadoras de antígenos, como as células dendríticas, captam o antígeno e apresentam-no às células T naïve localizadas na Placa de Payer ou nos nódulos linfáticos, induzindo a sua diferenciação em células Th2. Estas migram, de seguida, para a lâmina própria e juntamente com as ILC2 secretam diversas citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente a IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. A IL-4 é responsável por induzir a recombinação dos linfócitos B para a classe das IgEs, a IL-5 e a IL-13 recrutam e ativam os basófilos e eosinófilos, e a IL-9 recruta os mastócitos para os tecidos. (16-18)

Posteriormente, as IgEs produzidas pelos linfócitos B são libertadas na corrente sanguínea e ligam-se ao respetivo recetor (FcεRI) presente à superfície dos mastócitos e dos basófilos, ativando-os. Após este processo, numa futura exposição ao alérgeno, este estabelece ligação cruzada com as IgEs presentes à superfície das células referidas anteriormente, induzindo a sua desgranulação e culminando na libertação de mediadores inflamatórios, como a histamina, responsáveis pela resposta alérgica imediata. (2,12,16)

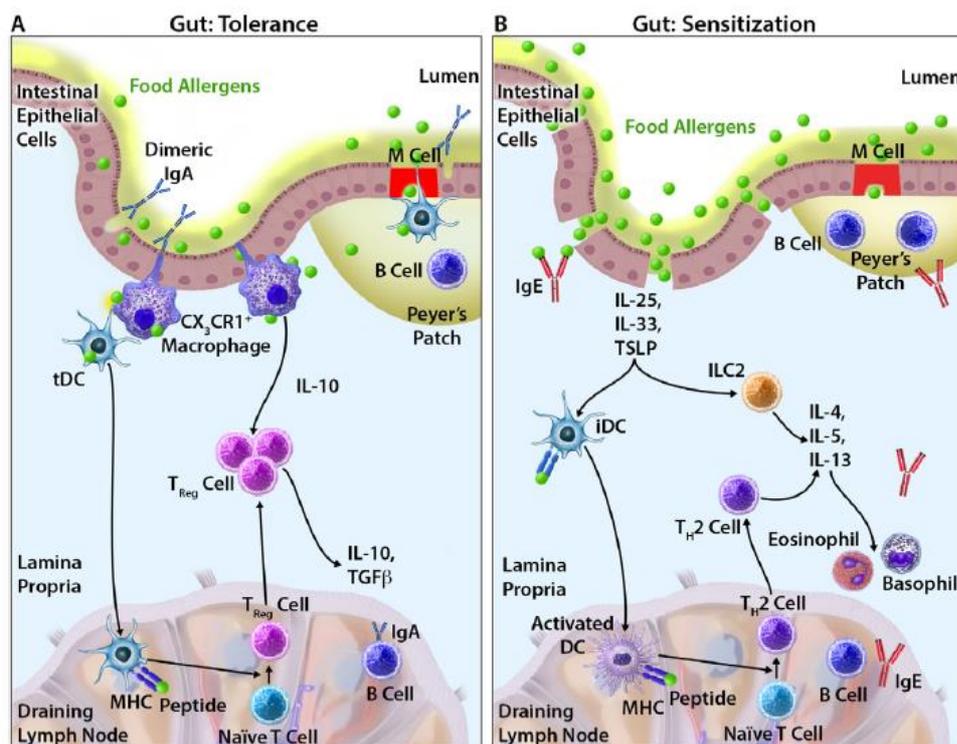


Figura 1 - Mecanismo de tolerância oral (A) e de sensibilização oral (B). DC, Célula dendrítica; iDC, Célula dendrítica intersticial; IgA, Imunoglobulina A; IgE, Imunoglobulina E; IL, Interleucina; ILC2, Célula inata linfóide tipo 2; M Cell, célula microfenestrada; MHC, Complexo maior de histocompatibilidade; tDC, Célula dendrítica telorogénica; TGF-β, Fator de crescimento transformante beta; Th₂, Célula T helper tipo 2; Treg, Célula T reguladora; TSLP, Linfopoeitina estromal tímica. (19)

4. Fatores de Risco

Diversos aspetos têm sido apontados como fatores de risco para o desenvolvimento das AA, sendo a idade, a influência do meio ambiente, a predisposição genética, as comorbilidades atópicas, a dieta, a microbiota, a higiene, o momento e via de exposição ao alimento e a integridade da barreira epitelial considerados os mais importantes e responsáveis pelo acentuado aumento de casos desta patologia. (4,16,20)

Para além disto, outras causas têm sido alvo de análise, como é o caso do desenvolvimento pré-natal do sistema imunitário. A quantidade de células Treg naïve (nTreg) produzidas nesta fase, aparenta ser um fator determinante da proporção destas células ao longo do primeiro ano de vida. O número de nTreg presentes no cordão umbilical na altura do parto parece ser maior no caso dos recém-nascidos do sexo masculino e de maiores dimensões, o que reduz o risco de AA. Além disto, o decréscimo no número de nTreg que ocorre no momento do parto, típico da resposta inflamatória induzida pelo mesmo, é superior nas crianças que no futuro desenvolveram AA. (15)

4.1. Integridade da pele

A exposição cutânea a pequenas doses de alérgenos alimentares previamente à sua ingestão oral tem revelado ser um fator relevante para o desenvolvimento de AA. (21) Quando a integridade da pele se encontra alterada, a penetração dos alérgenos através da mesma está facilitada, o que favorece a ocorrência do processo de sensibilização. (16,22)

Marcha Atópica é a designação dada ao desenvolvimento de doenças alérgicas como as AA, a asma e a rinite alérgica, que progrediram de uma situação inicial de Dermatite Atópica. (DA) (23) Esta é uma doença caracterizada pela presença de lesões cutâneas e cujo mecanismo fisiopatológico tem por base mutações em genes que codificam proteínas estruturais da pele, nomeadamente nos genes *FLG*, *SPINK5* e *CDSN*. (20,24-26) Segundo diversos estudos e enquadrado neste conceito, indivíduos com DA apresentam alto risco de desenvolverem AA, sendo a sua prevalência nesta população de 40%. (23) Um outro estudo revelou ainda que 16,2% das crianças com AA têm DA e que este valor é superior na faixa etária específica dos 0 aos 2 anos aproximando-se dos 22,7%. (27) Aliás, a presença de pele seca, alta perda transepidérmica de água (TEWL) e de eczema em crianças de 3 meses parece aumentar o risco de sensibilização alérgica aos 6 meses de idade, sendo por isso considerados como fatores preditivos desse processo. (28)

Além disto, o microbiota cutâneo, em indivíduos com DA, é rico em *Staphylococcus aureus*, o que potencia a sensibilização cutânea, nomeadamente ao ovo e amendoim, devido à produção de enterotoxina estafilocócica B, um adjuvante do processo de sensibilização, à redução da variedade das espécies colonizadoras, e ao aumento do estado inflamatório da pele. (21,23,26,29) A presença de *Staphylococcus aureus* na pele aparentemente também prolonga a persistência da AA no tempo. (29)

No entanto, é importante referir que a sensibilização cutânea pode desencadear-se numa pele que não apresente lesões, mas que apresenta a função barreira alterada. (23) Recentemente, contactou-se que os valores de TEWL em indivíduos com alergia ao amendoim, mas sem DA não se encontram alterados, apesar do conteúdo em Ácido Urocânico (UCA) e Ácido Piroglutâmico estar diminuído. A explicação para este fenómeno parece encontrar-se no perfil lipídico da pele destes indivíduos, que apresentam maiores quantidades de ceramidas constituídas por esfingosinas e ω -hidroxi ácidos gordos de cadeia longa esterificados comparativamente aos indivíduos com alergia alimentar e DA em simultâneo. Este será um mecanismo de compensação face à baixa expressão do gene *FLG*, mas que é incapaz de impedir a penetração dos alérgenos. Além disto, verificou-se ainda uma redução na conversão do

trans-UCA em cis-UCA, o que pode contribuir para o desenvolvimento de respostas alérgicas na pele tendo em conta que o cis-UCA apresenta propriedades imunossupressoras. (30)

4.2 Microbiota intestinal e dieta

A Hipótese da Higiene, apresentada em 1989, considera que a redução na exposição a microrganismos patogénicos é a causa do aumento da incidência das doenças alérgicas. Contudo, evidências relativas à influência dos microrganismos comensais neste tipo de doenças têm ganho importância, e por este motivo, surgiu uma extensão desta hipótese designada de Hipótese do *Old Friend*, que engloba também as alterações induzidas na microbiota pelo estilo de vida ocidental, e o seu impacto no desenvolvimento do sistema imunitário. (31-33)

A microbiota intestinal tem demonstrado ter um papel imunorregulador importante e, numa situação de disbiose o desenvolvimento de AA parece ser potenciado. Neste sentido, vários têm sido os estudos realizados na tentativa de perceber as diferenças existentes entre indivíduos alérgicos e não alérgicos no que se refere aos microrganismos colonizadores do intestino. Contudo, os resultados que são obtidos variam muito, o que poderá ser em parte explicado pelas diferenças entre os vários estudos em termos de idade e número de participantes, alergénio em estudo, duração do estudo e *outcomes* avaliados. Mas, pode por outro lado refletir que uma microbiota saudável não tem uma composição fixa, e que depende do equilíbrio entre as várias espécies. (34) Na tabela abaixo encontram-se os resultados obtidos de estudos realizados recentemente.

Tabela 1- Estudos recentes, realizados com o intuito de analisar as diferenças existentes entre indivíduos alérgicos e não alérgicos quanto à composição da microbiota intestinal.

ESTUDO	GRUPOS EM ESTUDO	RESULTADOS
(Yamagishi <i>et al.</i> , 2021) (35)	1- Crianças com alergia ao ovo com média de 3,1 anos. 2- Crianças saudáveis com média de 4 anos.	Menor diversidade na composição da microbiota das crianças alérgicas. Nestas, a percentagem de espécies pertencentes à ordem <i>Enterobacteriales</i> é maior comparativamente às crianças saudáveis e, a percentagem das pertencentes à ordem <i>Lactobacillales</i> é menor, assim como a proporção de bactérias produtoras de ácido butírico.
(Lee <i>et al.</i> , 2021) (36)	1- Crianças com AA e média de idades de 5,0 anos. 2- Crianças sem AA e com média de idades de 5,9 anos.	Indivíduos com AA apresentam elevada prevalência de microrganismos pertencentes ao filo <i>Firmicutes</i> , em particular do género <i>Ruminococcaceae</i> UCG-002 que surge associado a outros taxa como <i>Eubacterium oxidoreducens</i> , <i>Eubacterium coprostanoligenes</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Alistipes</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Prevotella 2</i> e <i>Rhodospirillaceae</i>

(Mennini <i>et al.</i> , 2021) (37)	<p>1- Crianças alérgicas ao leite com média de 12,9 meses.</p> <p>2- Crianças sensibilizadas ao leite com média de 13,4 meses.</p> <p>3- Crianças saudáveis com média de 12,6 meses.</p>	<p>Menor diversidade na composição da microbiota das crianças alérgicas. A presença dos géneros <i>Haemophilus</i>, <i>Actinobacillus</i>, <i>Prevotella</i>, <i>Klebsiella</i> and <i>Streptococcus</i> foram associados à alergia ao leite.</p>
(Kourosh <i>et al.</i> , 2018) (38)	<p>1- Crianças até aos 18 anos com uma AA diagnosticada.</p> <p>2- Respetivos irmãos saudáveis.</p> <p>3- Controlo formado por crianças saudáveis com idade semelhante.</p>	<p>Em crianças com menos de 7 anos foi encontrado um maior número de diferenças ao nível da composição da microbiota. Os alérgicos apresentam maior riqueza em microrganismos pertencentes ao filo <i>Firmicutes</i> e à classe <i>Clostridia</i> comparativamente aos não alérgicos, com destaque para <i>Oscillobacter valericigenes</i>, <i>Lachnoclostridium bolteae</i> e <i>Faecalibacterium sp.</i> As espécies da classe <i>Clostridia</i> que colonizam os indivíduos não alérgicos diferem das presentes nos alérgicos e <i>Alistipes sp.</i> está presente em maior abundância nos irmãos saudáveis.</p>
(De Filippis <i>et al.</i> , 2021) (39)	<p>1- Crianças com alergia respiratória mediada por IgEs diagnosticada com média de 57,8 meses.</p> <p>2- Crianças com AA mediada por IgEs diagnosticada com média de 57,4 meses.</p> <p>3- Indivíduos saudáveis com média de 62,1 meses.</p>	<p>Crianças alérgicas, independentemente do tipo de alergia, apresentam maior abundância de espécies pertencentes ao filo <i>Firmicutes</i> e menor das pertencentes ao filo <i>Bacteroidetes</i>. Regista-se também muita abundância em espécies como <i>Ruminococcus gnavus</i>, <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>, <i>Dialister invisus</i>, <i>Anaerostipes hadrus</i>, nas crianças alérgicas e baixos níveis de <i>Bifidobacterium longum</i>, <i>Bacteroides dorei</i>, <i>Bacteroides vulgatus</i> e outras espécies que degradam fibra alimentar.</p>

Estes estudos permitem também concluir que indivíduos alérgicos apresentam uma microbiota com menor diversidade e uma redução no número de espécies de bactérias produtoras de ácidos gordos de cadeia curta, consequência da dieta ocidental tipicamente rica em alto teor de gorduras e baixa ingestão de fibras. (31,35,40) Estes ácidos gordos, como o butirato, são produtos do metabolismo das bactérias resultantes da degradação dos hidratos de carbono não digeríveis, como a fibra e, que medeiam o efeito imunorregulador da microbiota. Baixas concentrações destes compostos têm sido encontradas em indivíduos com AA. (41-43)

O processo de colonização do intestino tem início ainda *in útero* e, durante os primeiros meses e anos de vida, depende essencialmente da exposição aos microrganismos da mãe e da dieta da criança. Assim, a sua composição nesta fase é altamente influenciada pelo

tipo de parto, pelo uso de antibióticos e pela amamentação. (31,33,44) Partos realizados por cesariana induzem uma menor diversidade e riqueza nos microrganismos comensais, em particular, no caso dos *Bacterioides*. (33,44) Um efeito semelhante foi reportado num estudo em ratos que avaliou o impacto do uso de antibióticos e a sua associação às AA. Nos indivíduos sujeitos ao tratamento com antibióticos, registou-se um aumento significativo das espécies pertencentes ao filo *Firmicutes* e uma redução nas pertencentes ao filo *Bacterioidetes*. Além disto, constatou-se que a produção de metabolitos com atividade reguladora do sistema imunitário foi afetada negativamente, e que a integridade da barreira epitelial ficou comprometida. De forma geral, ficou demonstrado que as alterações induzidas pelos antibióticos, aumentam a suscetibilidade e a severidade das AA. (45)

Quanto ao leite materno, este é uma fonte de bactérias benéficas e de oligossacáridos que modulam a composição inicial da microbiota intestinal das crianças e determinam o risco de desenvolverem AA no futuro. A amamentação exclusiva é recomendada durante os primeiros seis meses de vida, período durante o qual se verifica pouca diversidade em microrganismos sendo, a *Bifidobacteria* e *Lactobacillus* os géneros predominantes e que têm demonstrado contribuir para um bom funcionamento do sistema imunitário. (46)

A introdução de alimentos sólidos na dieta e o fim da amamentação exclusiva induzem transição e maturação na composição da microbiota e, por volta dos 3 anos, a sua diversidade aumenta, e a sua composição irá manter-se relativamente constante a partir daí, passando a ser abundante em microrganismos pertencentes às ordens *Clostridiales* e *Bacteroidales*. (44,47) A associação entre as proteínas presentes nos alimentos e os novos microrganismos colonizadores induzem uma resposta imunitária conhecida como “*Weaning Reaction*”, que culmina com a produção de células Treg. (47,48) É por este motivo que a introdução de alimentos potencialmente alergénios é recomendada ser efetuada o mais cedo possível, já que, nesta faixa etária, o sistema imunitário ainda se encontra em desenvolvimento sendo, então, mais fácil modulá-lo e induzir tolerância com efeito duradouro. (47,48)

4.3. Genética e história familiar

São vários os estudos que reportam que a prevalência de AA é maior em indivíduos descendentes de atópicos. (24,49) Um estudo recente foi ao encontro dessa informação e demonstrou que a incidência de doenças alérgicas na descendência aumenta com o número de alergias apresentadas pelos progenitores, e que o sexo masculino é o mais afetado, possivelmente devido a genes recessivos presentes no cromossoma X. (50) Além disto,

verifica-se que a taxa de concordância de diversas AA em gémeos é muito superior nos monozigóticos relativamente aos dizigóticos. (51)

Embora o conhecimento existente seja ainda muito escasso, genes relativos à resposta imunitária e à integridade da barreira cutânea são os que com mais frequência são associados à patogénese das AA como, por exemplo, genes referentes ao complexo maior de histocompatibilidade de classe II, às IL-10 e IL-13, ao recetor CD14, à STAT6, e ainda os genes *FLG* e *SPINK5*. (49,52)

5. Testes de Diagnóstico

A obtenção da história clínica do doente é o primeiro passo para o diagnóstico de AA. Os alimentos ingeridos, o tipo de sintomas e o tempo que levam a desencadear-se após a ingestão, e a existência ou não de outras doenças atópicas são alguns dos aspetos que devem ser tidos em consideração nesta fase. (53) Se esta for consistente com uma possível AA, o passo seguinte envolve a realização de testes que detetam a presença de IgEs específicas para o alimento alergénico (sIgE), como é o caso do *Skin Prick Test* (SPT) e a determinação da concentração plasmática das sIgE. (53,54) Contudo, a especificidade e o Valor Preditivo Positivo destes testes são baixos, e por isso, outros testes têm sido desenvolvidos, como o Diagnóstico Resolvido por Componentes, que permite identificar apenas as IgEs clinicamente relevantes e, assim, melhorar a especificidade. Importa referir que estes testes são apenas indicadores de sensibilização, e por isso, nunca poderão ser utilizados para diagnóstico na ausência da história clínica. (53)

No entanto, os dois métodos referidos anteriormente podem gerar resultados inconclusivos e discordantes com a história clínica. Nessas situações e perante um baixo risco de reação alérgica, procede-se à realização de um OFC que é, até ao momento, o único método definitivo de diagnóstico. (54) A sua principal desvantagem é a segurança atendendo a que existe o risco de ocorrerem reações alérgicas durante a sua realização, nomeadamente anafilaxia. (55)

O *Basophil Activation Test* (BAT) e o *Mast Cell Activation Test* (MAT) são dois testes *in vitro* que ainda não estão aprovados para uso clínico, mas que têm demonstrado evidências de serem uma alternativa promissora aos OFC, como testes confirmatórios. (53,55-57) No caso específico de alergias a frutos secos e sementes de sésamo, o BAT apresentou uma precisão de 97% a 100% e permitiu reduzir entre 5% a 15% dos OFC realizados, sendo que desses OFC, 50% a 75% eram positivos, sendo um método muito mais seguro para o paciente. (57) Comparativamente ao SPT e à determinação da concentração plasmática de sIgEs, estes testes

apresentam uma especificidade muito superior, embora quando comparados entre si, o MAT tem menor sensibilidade para detetar alérgicos ao amendoim do que o BAT (53,54) De forma concisa, o objetivo destes testes é avaliar a expressão de marcadores de ativação à superfície destas células com destaque para o CD63, recorrendo à citometria de fluxo. (53) Estes marcadores expressam-se em indivíduos alérgicos, mas não nos sensibilizados e tolerantes, permitindo por isso diferenciá-los (53,54) O MAT revela ser particularmente útil em duas situações em que é impossível realizar o BAT: em indivíduos com basófilos não responsivos, ou quando é impossível utilizar sangue completo, já que o MAT é efetuado com recurso a soro ou plasma. (55,56)

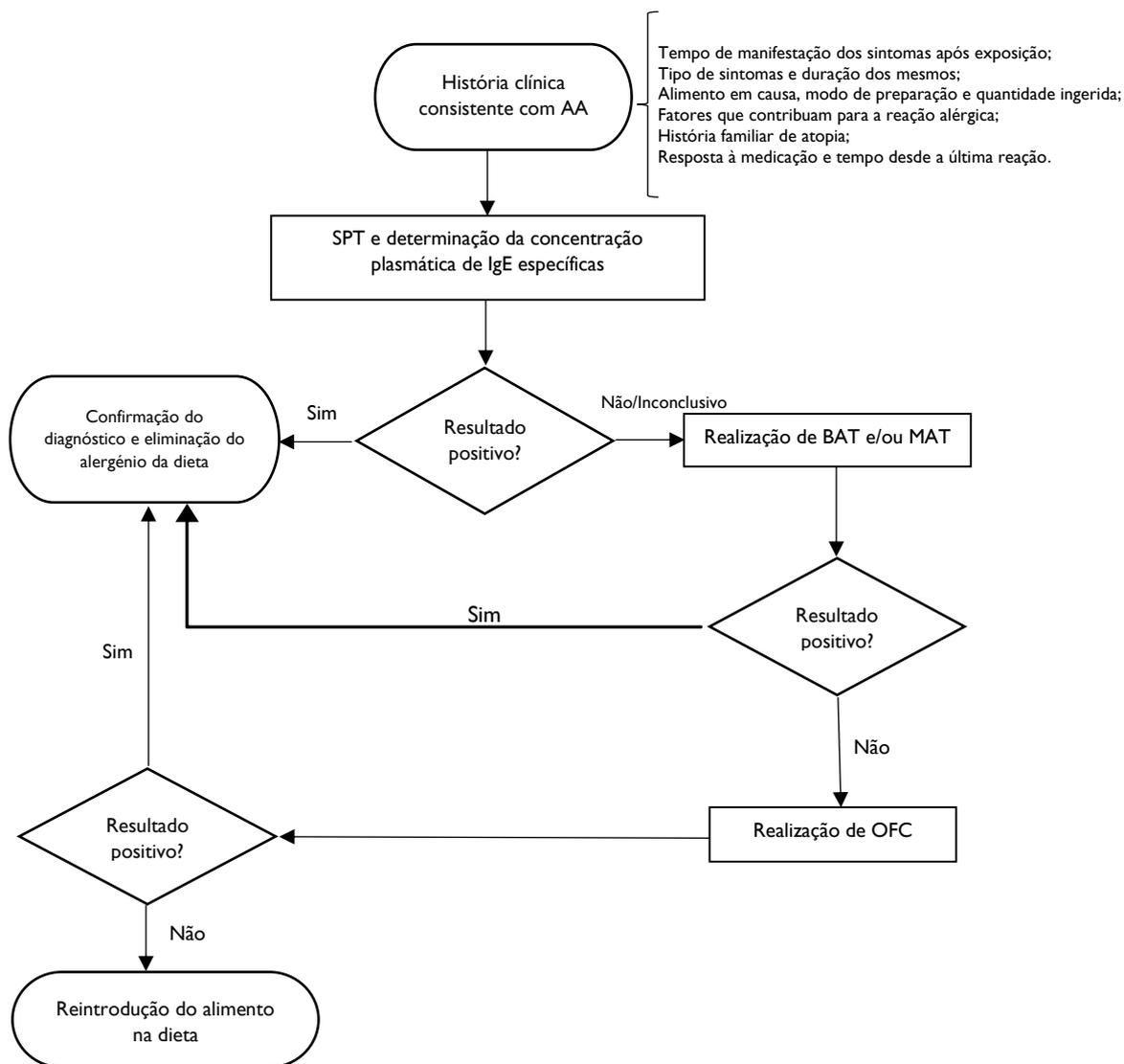


Figura 2 - Sugestão de um fluxograma decisional na abordagem ao diagnóstico de alergias alimentares mediadas por IgEs. AA, alergia alimentar; BAT, *basophil activation test*; IgE, imunoglobulina E; MAT, *mast cell activation test*; OFC, *oral food challenge*; SPT, *skin prick test*.

6. Prevenção

A introdução tardia de alimentos potencialmente alergénicos na dieta das crianças foi a estratégia defendida durante muito tempo para prevenir AA. No entanto, a falta de evidência científica capaz de demonstrar o efeito protetor desta medida, assim como os resultados obtidos no ensaio clínico *Learning Early about Peanut Allergy*, em 2015, levaram a grandes alterações na abordagem à prevenção desta doença nos últimos anos. (58,59)

Uma revisão sistemática publicada em 2021, analisou 28 *guidelines* relativas à prevenção de AA em crianças. Consta-se que a introdução precoce dos alergénios alimentares na dieta da criança e uma dieta materna e infantil isenta de restrições são os pilares das *guidelines* mais recentes. Verifica-se também um consenso geral quanto à não utilização de fórmulas de soja como substituto ao leite materno, e algumas suportam ainda o uso de fórmulas hidrolisadas em crianças com alto risco de AA. Os pontos em que se verificou maior discordância são relativos ao período de tempo recomendado para amamentação exclusiva e ao momento de introdução de alimentos sólidos na dieta da criança. (60)

Em 2020, a Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica fez uma atualização da sua orientação publicada em 2014 e que não consta da revisão sistemática anteriormente analisada. As duas principais alterações efetuadas relativamente a essa versão são a recomendação de incluir na dieta complementar o ovo cozido até ao primeiro ano de vida e de introduzir o amendoim entre os 4 e os 11 meses de idade, se a prevalência de alergia ao mesmo for muito alta na população. É recomendado ainda evitar usar como suplemento as fórmulas de leite de vaca na primeira semana de vida. (61-63)

O baixo nível de evidência das recomendações, bem como as diferenças existentes entre as várias *guidelines* torna difícil a implementação e aceitação de medidas preventivas pelos médicos, famílias e cuidadores, sendo uma das principais preocupações o risco de uma reação alérgica. (64,65)

7. Dietas de eliminação e o seu impacto na saúde

Nas dietas de eliminação, o alergénio responsável pela resposta alérgica e todos os alimentos onde este possa estar presente são excluídos da dieta do indivíduo. Estas são, até ao momento, a principal forma de controlo e gestão das AA, pois são a única forma de evitar a ocorrência de uma reação alérgica. (66,67) A leitura de rótulos alimentares, o risco associado às refeições fora de casa e o perigo de possíveis contaminações cruzadas são algumas das dificuldades enfrentadas diariamente por estas pessoas. (68)

Além disto, a implementação destas dietas não é isenta de riscos nutricionais para o doente. (69) A população pediátrica requer especial atenção, pela sua inerente suscetibilidade e por ser a mais afetada por este tipo de doenças. Alterações no desenvolvimento cognitivo e motor, impacto no crescimento, deficiências em micronutrientes e dificuldades de alimentação são alguns dos problemas que com mais frequência são reportados. (67,68,70,71) O caso específico de mães a amamentar crianças com uma possível alergia requer uma avaliação muito rigorosa da eventual relação causal entre a amamentação e os sintomas sugestivos de AA, já que a adoção de dietas de eliminação afeta, não só a composição nutricional do leite materno, mas também o aporte nutricional da mãe. (72,73)

Por estes motivos, um acompanhamento nutricional personalizado é essencial nestes casos, para assegurar que todas as necessidades nutricionais em função da faixa etária do paciente são devidamente satisfeitas com alternativas alimentares e suplementação adequadas a cada situação. (67-69,72)

7.1 Impacto nutricional no crescimento

O impacto nutricional no crescimento tem sido avaliado através da determinação dos valores de peso-por-idade e altura-por-idade, e embora, nem todos os resultados dos estudos realizados sejam concordantes, verifica-se que, na maioria, o crescimento das crianças com AA é geralmente inferior ao das saudáveis. (72) Num estudo realizado em crianças em idade escolar, ambos os parâmetros apresentam valores inferiores nas que são alérgicas, com particular destaque para a altura-por-idade onde essa diferença é mais significativa, apesar da energia e da proteína ingeridas serem semelhantes à das crianças saudáveis. Isto sugere que muito provavelmente não são as dietas de eliminação, mas sim, a própria doença que afeta o crescimento normal das crianças. (74) Um outro estudo relativo à eliminação do leite de vaca reportou também um impacto negativo na altura. (73) Por sua vez, num outro ensaio, o crescimento e o aporte nutricional das crianças em restrição alimentar não foi afetado, o que é possivelmente explicado pelo acompanhamento nutricional recebido pelos participantes. (75)

O tipo e o número de alimentos eliminados bem como a idade da criança são aspetos que parecem influenciar o impacto no crescimento. Além disto, a coexistência de outras doenças atópicas, a persistente inflamação e a maior permeabilidade do trato gastrointestinal são hipóteses que têm sido apresentadas como possível explicação para este efeito, contudo a informação até à data é ainda insuficiente para tirar conclusões. (70)

7.2 Deficiências em micronutrientes

Segundo vários estudos, crianças em dietas de eliminação ingerem diversos micronutrientes em quantidades inferiores ao recomendado, o que é um motivo de preocupação. (70) O caso específico da alergia ao leite de vaca, é o que tem sido alvo de estudo mais intensivo, uma vez que é a mais comum nas crianças. A eliminação do leite da dieta pode comprometer o aporte de cálcio e de vitamina D, que é frequentemente deficitário nestes indivíduos, e que tem estado associado, segundo alguns estudos, à ocorrência de raquitismo e baixa densidade mineral óssea. (70, 76)

A importância do acompanhamento nutricional pode ser constatada num estudo que demonstrou que a concentração plasmática de vitamina D em alérgicos, nomeadamente ao leite de vaca, é muito similar à dos não alérgicos graças à suplementação e à ingestão de alimentos fortificados e alternativos ao leite de vaca. Aliás, crianças mais velhas com outro tipo de alergias e, que restringiam o consumo de leite sem fazer qualquer tipo de suplementação ou ingestão de alimento alternativo, são as que apresentavam as concentrações de Vitamina D mais baixa. (77)

Tabela 2 - Fontes alternativas dos micronutrientes em risco de aporte nutricional deficitário após eliminação de alguns alimentos alergénicos da dieta. Adaptado de (69)

ALIMENTO ELIMINADO DA DIETA	MICRONUTRIENTES FORNECIDOS	FONTES ALTERNATIVAS
Leite de vaca	Cálcio, Iodo, Vitamina D e Vitamina B12.	Fórmulas infantis extensivamente hidrolisadas ou em aminoácidos; Peixe e Tofu; Produtos à base de trigo e Legumes.
Ovo	Ferro, Selénio, Vitamina D e Vitaminas B.	Alimentos provenientes do mar, Carne e Leite fortificado com Vitamina D.
Frutos secos	Cálcio, Magnésio e Selénio, Vitaminas B e Vitamina D.	Outros frutos secos que não causem sintomas quando ingeridos, Sementes e Abacate.
Alimentos provenientes do mar	Ácidos gordos omega-3, Cálcio, Iodo, Vitaminas A, D e B12.	Sementes de linhaça, Linhaça, Outros alimentos de origem marinha tolerados, Ovos e Leite.
Trigo	Ferro, Fósforo, Magnésio, Selénio e Vitaminas B, Zinco.	Produtos sem trigo, Leite, Ovos e Carne.

8. Tratamento

8.1 Imunoterapia com alérgenos

O único medicamento atualmente aprovado para o tratamento das AA, o Palforzia[®], enquadra-se na AIT. (78) Na AIT procede-se à administração, regular e repetida, de doses sucessivamente maiores do alérgeno. As vias de administração mais estudadas têm sido a oral (ITO), a epicutânea (EPIT) e a sublingual (SLIT). (79) Embora o seu mecanismo de ação não esteja completamente compreendido, verifica-se que a resposta imunológica do tipo Th2 é convertida em Th1, constatando-se uma diminuição gradual das IgEs e um aumento das IgG4, aumento dos níveis de IL-10, redução da reatividade dos basófilos e mastócitos e supressão das células Th2 por ação das células Treg. (80)

A indução da tolerância oral é o principal objetivo da AIT embora ainda não tenha sido possível alcançá-lo, observando-se por norma dois dos seguintes fenómenos: Dessensibilização e Ausência sustentada de resposta. (81) No primeiro caso, o limiar de reação para o alérgeno é sucessivamente maior, durante o período de tempo em que o paciente está sujeito ao tratamento, sendo alcançado alguns meses após o seu início. Já na ausência sustentada de resposta, não há qualquer reação à exposição ao alérgeno, após a terapêutica de vários anos ter sido terminada. Contudo, para ser possível manter este estado é necessário contactar com o alérgeno de forma frequente. (82)

Em termos de eficácia e segurança, diversos estudos têm demonstrado que esta depende muito da via de administração usada. A ITO é a via que apresenta melhores resultados em termos de eficácia, contudo é a que reporta mais efeitos adversos, nomeadamente reações adversas locais, e embora menos frequentes, reações sistémicas também. (83,84) Alguns estudos sugerem que prolongar a duração da ITO permite tornar o tratamento mais seguro e eficaz. (85,86) Além disto, um estudo revelou que o recurso a leite cozido no tratamento de indivíduos com alergia severa ao leite é muito eficaz comparativamente ao placebo, e acima de tudo uma alternativa mais segura. Embora o número de reações adversas tenha sido semelhante às de outros estudos, estas aparentam ser menos graves. (87)

Por sua vez, a EPIT é a que apresenta melhor perfil de segurança, mas menor eficácia. (84) Reações locais ao adesivo é a queixa mais frequentemente reportada, e tendo em conta a sua satisfatória eficácia, a sua elevada segurança e a boa adesão à terapêutica, a EPIT poderá ser uma alternativa excelente à ITO para a população pediátrica. (88) Um estudo revelou ainda o seu potencial na redução do risco perante exposições acidentais ao amendoim, neste caso em específico em alimentos embalados. (89) Por fim, a segurança da SLIT é também uma das

suas mais valias, sendo que numa análise à sua administração a longo prazo verificou-se uma redução na gravidade e no número de reações adversas comparativamente à ITO, além da boa adesão à terapêutica. (84,90)

8.1.1. Palforzia®

Aprovado pela *Food and Drug Administration* em janeiro de 2020 nos EUA, e mais tarde na Europa, a 17 de dezembro do mesmo ano pela Agência Europeia do Medicamento, o Palforzia® é o primeiro, e até ao momento, o único medicamento para tratar AA disponível no mercado. Está indicado para crianças dos 4 aos 17 anos que sofrem de alergia ao amendoim, mas que poderá ser continuado se estas atingirem os 18 anos durante o tratamento. (91) Este induz a dessensibilização em indivíduos alérgicos, reduzindo a severidade das reações alérgicas que ocorrem após exposição acidental ao alergénio, contudo não permite curar a doença. Por isso, o consumo de amendoim deve ser evitado pelas crianças que se encontram em tratamento, que devem inclusivamente estar sempre acompanhadas de epinefrina para uma eventual situação de anafilaxia. Vendido em cápsulas ou saquetas, apresenta na sua constituição proteína de amendoim sob a forma de pó desengordurado de *Arachis hypogaea L.* (semente), que deve ser misturado com alimentos como fruta ou iogurte para de seguida ser administrado. (91,92)

A primeira fase do tratamento é designada de Escalonamento da Dose Inicial. A criança é sujeita à administração de 5 doses sucessivamente maiores do medicamento (dos 0,5mg aos 6mg), intervaladas por 20 a 30 minutos, em ambiente clínico para salvaguarda no caso de uma reação adversa. Se esta tolerar pelo menos a dose correspondente a 3mg pode avançar para a fase seguinte de tratamento, denominada de Fase de Crescimento. Esta tem uma duração de cerca de 6 meses durante a qual se administram 11 doses diferentes (dos 3mg aos 300mg), que são gradualmente aumentadas numa consulta médica a cada duas semanas. Nos restantes dias o medicamento é administrado em casa diariamente. Por fim, no caso de o paciente conseguir tolerar o medicamento, atinge-se a Fase de Manutenção, que corresponde à administração diária da dose fixa de 300mg que permite manter o efeito terapêutico. (91,92)

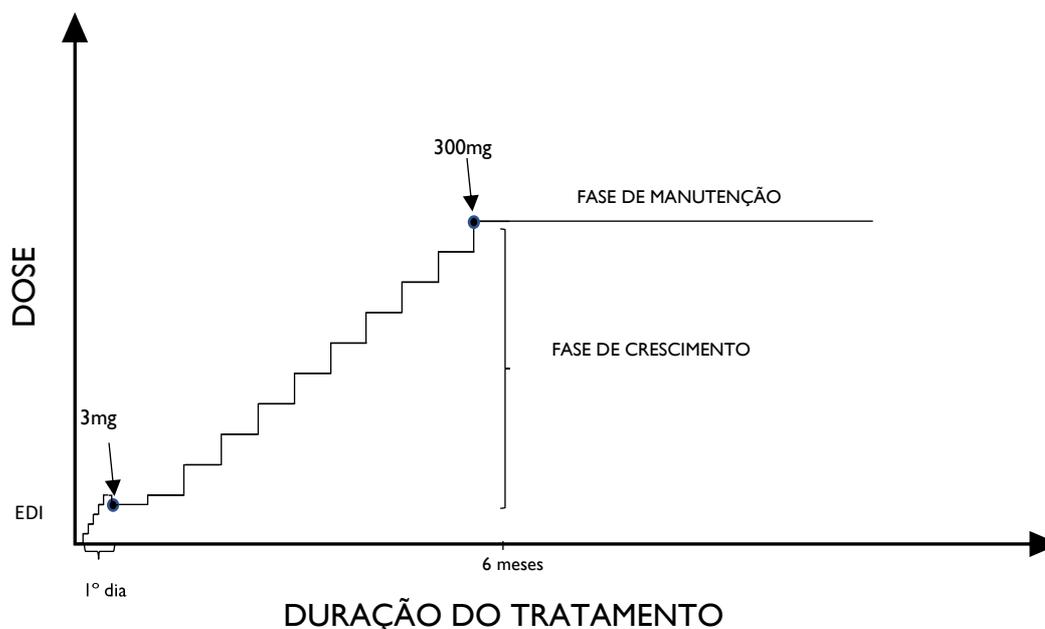


Figura 3 - Esquema representativo do regime posológico do Palforzia®. EDI, Escalonamento da dose inicial.

8.2. Anticorpos monoclonais

O omalizumab, e o ligelizumab são dois anticorpos monoclonais neutralizantes das IgEs que apresentam resultados promissores no tratamento das AA. (93) O omalizumab é de todos o melhor conhecido e a sua utilização tem sido avaliada quer em monoterapia quer em associação à ITO. Em monoterapia, embora a informação seja escassa, este parece reduzir o risco associado a exposições acidentais ao alérgeno. Vários estudos têm demonstrado vantagens decorrentes da sua administração previamente ao início da ITO tais como, a redução do risco de reações adversas graves, maior rapidez a atingir a dose de manutenção e maior facilidade em atingir a dessensibilização ou a ausência de resposta sustentada. (78,93,94)

Em termos do mecanismo de ação, este impede a ligação das IgEs livres aos basófilos e mastócitos, já que reconhece os epítomos presentes no domínio Cε3 da região constante das IgEs, domínio onde também se encontram os epítomos que permitem estabelecer ligação às células anteriormente referidas. Assim, ao ligarem-se primeiramente ao omalizumab, as IgEs deixam de conseguir interagir com o recetor FcεRI dos basófilos e mastócitos. É, no entanto, importante referir que o omalizumab não consegue interagir com IgEs que já estejam ligadas a essas células. (93) Além disto, permite reduzir também a produção de IgEs pelos linfócitos B e a expressão dos recetores FcεRI. (94)

Outros anticorpos encontram-se também na fase de ensaios clínicos, nomeadamente o Dupilumab, um anticorpo IgG4 monoclonal humano recombinante, que se liga à cadeia alfa

do recetor IL-4 (IL-4R α), impedindo desta forma a sua interação com a IL-4 e a IL-13. (76,94) Um ensaio clínico de fase II para a alergia ao amendoim já foi realizado com o Etokimab, um anticorpo dirigido contra a IL-33. Constatou-se ainda que a administração de uma mistura de anticorpos contra as 3 alarminas num modelo animal é capaz de impedir o desenvolvimento de AA. (78,80)

A desgranulação das células efectoras é mediada por um conjunto de cinases, como a Lyn, Syk, e a Tirosina Cinase de Bruton (BTK), que após a ligação do alergénio ao complexo IgE-Fc ϵ RI são ativadas. Num ensaio clínico de fase I, o Ibrutinib, inibidor da BTK, revelou enorme potencial na supressão das reações alérgicas e, num modelo animal, preveniu a ocorrência de reações anafiláticas. (78,81)

8.3. Proteínas Hipoalergénicas

O risco inerente ao uso dos alergénios naturais na AIT, fomentou a procura de alternativas mais seguras. Produtos resultantes da biotecnologia, como fragmentos peptídicos do alergénio, mais especificamente epítomos sintéticos das células T, ou alergénios recombinantes, quando administrados em vacinas, parecem reduzir a ocorrência de reações adversas comparativamente ao uso dos alergénios naturais, dado a sua menor capacidade de ligação às IgEs. Isto é explicado no caso dos fragmentos peptídicos, pelo seu tamanho reduzido que reduz significativamente a ligação cruzada das IgEs dos mastócitos e basófilos, e no caso dos alergénios recombinantes pelas alterações conformacionais induzidas nos epítomos específicos das IgEs, o que reduz a sua afinidade de ligação a estas. (95,96) Além disto, a alteração da conformação dos alergénios presentes no leite e no ovo com recurso à cozedura tem sido testado. (85,96)

8.4. Probióticos

São vários os estudos pré-clínicos que apresentam indicadores positivos quanto ao potencial dos probióticos na indução da tolerância e tratamento das AA. (97) Recentemente, num modelo animal de alergia ao leite de vaca, a administração de *Lactobacillus rhamnosus* LA305, *L. salivarius* LA307, e *Bifidobacterium longum* subsp. infantis LA308, durante 3 semanas, permitiu alterar a composição da microbiota e, assim, reduzir o estado inflamatório e induzir anergia das células T. (98) A conversão do fenótipo da resposta imunitária tipo Th2 para Th1, com alteração nas citocinas e imunoglobulinas produzidas, inativação dos mastócitos, inibição da expressão de células Th2 e indução das células Treg foi constatada num modelo animal de alergia à soja após administração de três estirpes de *Lactobacillus*. (99)

Neste sentido, já se realizaram alguns ensaios clínicos com estirpes de *Lactobacillus spp* e *Bifidobacterium* durante a ITO, no entanto os resultados obtidos não são muito esclarecedores quanto ao seu efeito benéfico no tratamento das AA. (81) Uma terapêutica inovadora, a transplantação fecal de microbiota, já terminou os ensaios clínicos de fase I, contudo os resultados não foram publicados. (81,100)

9. Alergênicos alimentares presentes em medicamentos

Alguns dos excipientes presentes na composição dos medicamentos são componentes alimentares ou derivados dos mesmos e, por isso, constituem um potencial perigo para indivíduos com AA. Se o excipiente for uma proteína, ou se o medicamento tiver sofrido contaminação durante o processo de fabrico, é possível, ainda que não seja frequente, que provoque uma reação alérgica mediada por IgEs. (101,102)

A ocorrência destas reações vai ser dependente da suscetibilidade de cada indivíduo bem como do tipo e da quantidade de proteína presente no medicamento. (101) Atendendo ainda, a que os excipientes são os componentes maioritários dos medicamentos, doentes polimedicados encontram-se inevitavelmente perante um risco acrescentado. (102) Contudo, como grande parte dos pacientes com uma AA específica é capaz de tolerar a quantidade de proteínas que possa estar presente nos medicamentos, não é necessário evitar a sua utilização na maioria das situações, desde que o indivíduo seja devidamente supervisionado após a administração. (101,103)

A criação de sistemas de alerta para o momento da dispensa do medicamento e a preferência por formulações isentas de excipientes potencialmente alergênicos são estratégias que permitirão aumentar a segurança destes doentes.

Tabela 3 - Excipientes de origem alimentar e formas farmacêuticas onde são frequentemente incorporados. Adaptado de (101)

EXCIPIENTES	Exemplos de formas farmacêuticas onde estão presentes
Ovalbumina	Vacinas desenvolvidas em culturas de fibroblastos embrionárias de galinhas, como vacina contra vírus Influenza e contra a febre amarela.
Gelatina	Expansores plasmáticos de volume, cápsulas, esponjas hemostáticas e vacinas.
Lactose	Inaladores de pó seco, injeções de metilprednisolona, comprimidos e cápsulas.
Óleo de amendoim	Cápsulas de ácido valpróico, cápsulas de progesterona; injeções de dimercaprol.
Protamina	Injeções de protamina e insulinas NPH.
Lecitina do ovo	Emulsões lipídicas intravenosas, como o propofol e a verteporfina.

10. Intervenção Farmacêutica

O farmacêutico é, enquanto profissional de saúde, responsável por “contribuir para o progresso e bem-estar das comunidades onde desenvolve as suas atividades”. (104) O seu perfil multidisciplinar, de acordo com artigo 75º do Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos, confere-lhe aptidão para prestar os mais variados serviços no campo das AA. (105)

O papel do farmacêutico comunitário nesta problemática é deveras preponderante atendendo ao contacto direto que este estabelece com a população. O reconhecimento de sinais e sintomas sugestivos de AA relatados pelo utente seguido da sua referenciação para o médico, o aconselhamento quanto ao modo de administração de epinefrina em casos de anafilaxia, a sensibilização dos utentes para a correta interpretação dos rótulos alimentares e a promoção de estratégias para evicção do alergénio em causa, são intervenções essenciais para as quais o farmacêutico deve estar capacitado. A dispensa cautelosa de medicamentos que contêm alergénios na sua composição e a promoção de uma alimentação equilibrada em indivíduos em dietas de eliminação são exemplos de outras intervenções importantes.

Além disto, a sua participação em atividades ligadas aos ramos da investigação, indústria e regulamentação é fundamental não só para uma melhor compreensão da etiologia da doença, mas também para o desenvolvimento e aprovação de novos medicamentos e para a formulação de alimentos (como suplementos alimentares) isentos de alergénios. O seu contributo pode ainda realizar-se na implementação e aprovação de métodos de diagnóstico mais sensíveis e específicos, e também mais seguros.

Em suma, o farmacêutico é dotado de numerosas valências que o tornam um profissional de saúde imprescindível na educação e sensibilização dos utentes com AA e, ainda, na criação de medidas e terapêuticas que permitam melhorar a qualidade de vida destes pacientes.

11. Conclusão

Os alimentos são uma fonte de energia e nutrientes essencial e imprescindível para o normal funcionamento do organismo. No entanto, desregulações no sistema imunitário, o mecanismo fisiopatológico de base das AA, podem tornar a ingestão dos alimentos num processo desagradável com numerosas manifestações e com potencial de colocar em risco a segurança dos indivíduos.

A comunidade científica tem-se esforçado para descobrir e compreender as razões que têm motivado o aumento do número de indivíduos com AA. O progresso alcançado tem

sido notável, particularmente no que diz respeito à influência que as alterações na composição da microbiota intestinal, a perda da proteção conferida pela barreira cutânea e a componente genética, exercem nesta doença. Ainda assim, o conhecimento existente não é suficiente para estabelecer relações causa-efeito. Aliás, a recente alteração do paradigma em torno da prevenção evidencia que a doença está longe de ser totalmente compreendida.

Em termos de terapêutica, a aprovação do Palforzia[®], em 2020, foi efetivamente um acontecimento revolucionário. Contudo, a AIT não é isenta de riscos e, por este motivo, tem-se estudado a sua associação a anticorpos monoclonais, como o Omalizumab, e o recurso a proteínas hipoalergénicas, na esperança de melhorar o perfil de segurança do tratamento.

A repercussão negativa das AA na qualidade de vida dos doentes é inquestionável, o que gera especial preocupação em torno das crianças afetadas dada a sua maior vulnerabilidade. A assistência e orientação médica individualizada têm-se revelado fundamentais na minimização dos efeitos causados pela evicção dos alimentos alergénicos na saúde.

Em suma, as AA são uma patologia que requerem investigação contínua e aprofundada dos mecanismos em torno da sua etiologia, pois desta forma, a implementação de medidas de prevenção adequadas, bem como o desenvolvimento de novos fármacos para o combate desta doença serão melhor sucedidos, sendo desta forma possível reduzir, respetivamente, a morbilidade e os constrangimentos gerados no dia-a-dia destes pacientes.

Referências Bibliográficas

- (1) AMERICAN COLLEGE OF ALLERGY, ASTHMA AND IMMUNOLOGY. - **Food Allergy**. [Acedido a 2 de fevereiro de 2022]. Disponível na Internet: <https://acaai.org/allergies/allergic-conditions/food/>
- (2) BARNI, S., LICCIOLI, G., SARTI, L., GIOVANNINI, M., NOVEMBRE, E., MORI, F. - **Immunoglobulin E (IgE)-mediated food allergy in children: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management**. Medicina (Lithuania). 56:3 (2020).
- (3) THE NHS WEBSITE. - **Food Intolerance**. [Acedido a 2 de fevereiro de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.nhs.uk/conditions/food-intolerance/>
- (4) SICHERER, S. H., SAMPSON, H. A. - **Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management**. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 141:1 (2018) 41–58.
- (5) WANG, L. J., MU, S. C., LIN, M. I., SUNG, T. C., CHIANG, B. L., LIN, C. H. - **Clinical Manifestations of Pediatric Food Allergy: a Contemporary Review**. Clinical Reviews in Allergy and Immunology. 62:1 (2022) 180–199.
- (6) PRESCOTT, S. L., PAWANKAR, R., ALLEN, K. J., CAMPBELL, D. E., SINN, J., FIOCCHI, A., EBISAWA, M., SAMPSON, H. A., BEYER, K., LEE, B. W. - **A global survey of changing patterns of food allergy burden in children**. The World Allergy Organization journal. 6:1 (2013) 1-12.
- (7) LOPES, J. P., SICHERER, S. - **Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and treatment**. Current Opinion in Immunology. 66 (2020) 57–64.
- (8) EUROPEAN FEDERATION OF ALLERGY AND AIRWAYS DISEASES PATIENTS' ASSOCIATIONS. - **Food Labelling**. [Acedido a 2 de fevereiro de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.efanet.org/prevent/food-labelling>
- (9) LOZOYA-IBÁÑEZ, C., MORGADO-NUNES, S., RODRIGUES, A., LOBO, C., TABORDA-BARATA, L. - **Prevalence and clinical features of adverse food reactions in Portuguese adults**. Allergy, asthma, and clinical immunology: official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. 12 (2016) 1-10.
- (10) LOZOYA-IBÁÑEZ, C., MORGADO-NUNES, S., RODRIGUES, A., FERNANDES, P., LOURENÇO, O., MAFALDA FONSECA, A., TABORDA-BARATA, L. - **Prevalence and**

clinical features of adverse food reactions in Portuguese adolescents. The World Allergy Organization journal. 13:8 (2020).

(11) JORGE, A., SOARES, E., SARINHO, E., LORENTE, F., GAMA, J., TABORDA-BARATA, L. - **Prevalence and clinical features of adverse food reactions in Portuguese children.** Allergy, asthma, and clinical immunology: official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. 13 (2017) 1-10.

(12) ANVARI, S., MILLER, J., YEH, C. Y., DAVIS, C. M. - **IgE-Mediated Food Allergy.** Clinical reviews in allergy & immunology. 57:2 (2019) 244–260.

(13) YU, W., FREELAND, D., NADEAU, K. C. - **Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy.** Nature reviews. Immunology. 16:12 (2016) 751–765.

(14) COMMINS, S. P. - **Mechanisms of Oral Tolerance.** Pediatric clinics of North America. 62:6 (2015) 1523–1529.

(15) COLLIER, F., PONSONBY, A. L., O'HELY, M., TANG, M. L. K., SAFFERY, R., MOLLOY, J., GRAY, L. E., RANGANATHAN, S., BURGNER, D., ALLEN, K. J., BRIX, S., VUILLERMIN, P. J., SLY, P., HARRISON, L. C., DWYER, T. - **Naïve regulatory T cells in infancy: Associations with perinatal factors and development of food allergy.** Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 74:9 (2019) 1760–1768.

(16) SAMPSON, H. A., MAHONY, L. O., BURKS, A. W., PLAUT, M., LACK, G., AKDIS, C. A., YORK, N., HILL, C. - **Mechanisms of allergic diseases Mechanisms of food allergy.** Journal of Allergy and Clinical Immunology. 141:1 (2018) 11–19.

(17) LIU, E. G., YIN, X., SWAMINATHAN, A., EISENBARTH, S. C. - **Antigen-Presenting Cells in Food Tolerance and Allergy.** Frontiers in immunology. 11 (2021) 1-16.

(18) SATITSUKSANOVA, P., DAANJE, M., AKDIS, M., BOYD, S. D., VEEN, W. VAN DE. - **Biology and dynamics of B cells in the context of IgE-mediated food allergy.** (2020) 1707–1717.

(19) GABRYSZEWSKI, S. J., HILL, D. A. - **One march, many paths: Insights into allergic march trajectories.** Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 127:3 (2021) 293–300.

(20) KREMPSKI, J. W., DANT, C., NADEAU, K. C. - **The origins of allergy from a systems approach.** Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 125:5 (2022) 507–516.

(21) VAN SPLUNTER, M., LIU, L., VAN NEERVEN, R., WICHERS, H. J., HETTINGA, K. A.,

DE JONG, N. W. - **Mechanisms Underlying the Skin-Gut Cross Talk in the Development of IgE-Mediated Food Allergy.** *Nutrients.* 12:12 (2020) 3830.

(22) PETERS, R. L., KRAWIEC, M., KOPLIN, J. J., SANTOS, A. F. - **Update on food allergy.** *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology.* 32:4 (2021) 647–657.

(23) WALKER, M. T., GREEN, J. E., FERRIE, R. P., QUEENER, A. M., KAPLAN, M. H., COOK-MILLS, J. M. - **Mechanism for initiation of food allergy: Dependence on skin barrier mutations and environmental allergen costimulation.** *The Journal of allergy and clinical immunology.* 141:5 (2018) 1711–1725

(24) CARTER, C. A., FRISCHMEYER-GUERRERIO, P. A. - **The Genetics of Food Allergy.** *Current allergy and asthma reports.* (2018) 1-9.

(25) THAM, E. H., RAJAKULENDRAN, M., LEE, B. W., VAN BEVER, H. - **Epicutaneous sensitization to food allergens in atopic dermatitis: What do we know?.** *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology.* 31:1 (2020) 7–18.

(26) THAM, E. H., LEUNG, D. Y. - **Mechanisms by Which Atopic Dermatitis Predisposes to Food Allergy and the Atopic March.** *Allergy, asthma & immunology research.* 11:1 (2019) 4–15.

(27) SAMADY, W., WARREN, C., KOHLI, S., JAIN, R., BILAVER, L., MANCINI, A. J., GUPTA, R. - **The prevalence of atopic dermatitis in children with food allergy.** *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology.* 122:6 (2019) 656–657.

(28) WÄRNBERG GERDIN, S., LIE, A., ASARNOJ, A., BORRES, M. P., LØDRUP CARLSEN, K. C., FÄRDIG, M., KONRADSEN, J. R., MONCEYRON JONASSEN, C., OLSSON MÄGI, C. A., REHBINDER, E. M., RUDI, K., SKJERVEN, H. O., STAFF, A. C., SÖDERHÄLL, C., TEDNER, S. G., VAN HAGE, M., VETTUKATTIL, R., NORDLUND, B. - **Impaired skin barrier and allergic sensitization in early infancy.** *Allergy.* 77:5 (2022) 1464–1476.

(29) COOK-MILLS, J. M., KAPLAN, M. H., TURNER, M. J., KLOEPFER, K. M., KUMAR, R. - **Exposure: Staphylococcus aureus skin colonization predisposes to food allergy in the Learning Early about Allergy to Peanut (LEAP) and LEAP-On studies.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 144:2 (2019) 404–406.

(30) BERDYSHEV, E., GOLEVA, E., BRONOVA, I., BRONOFF, A. S., HOFFMAN, B. C.,

RAMIREZ-GAMA, M. A., GARCIA, S. L., CRUMRINE, D., ELIAS, P. M., CHO, C. B., LEUNG, D. Y. M. - **Unique skin abnormality in patients with peanut allergy but no atopic dermatitis.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 147:1 (2021) 361-367.

(31) SHU, S. A., YUEN, A. W. T., WOO, E., CHU, K. H., KWAN, H. S., YANG, G. X., YANG, Y., LEUNG, P. S. C. - **Microbiota and Food Allergy.** *Clinical Reviews in Allergy and Immunology.* 57:1 (2019) 83–97.

(32) IWEALA, O. I., NAGLER, C. R. - **The Microbiome and Food Allergy.** *Annual Review of Immunology.* 37 (2019) 377–403.

(33) HU, T., DONG, Y., YANG, C., ZHAO, M., HE, Q. - **Pathogenesis of Children's Allergic Diseases: Refocusing the Role of the Gut Microbiota.** *Frontiers in physiology.* 12 (2021) 1-10.

(34) JOSEPH, C. L., SITARIK, A. R., KIM, H., HUFFNAGLE, G., FUJIMURA, K., YONG, G., LEVIN, A. M., ZORATTI, E., LYNCH, S., OWNBY, D. R., LUKACS, N. W., DAVIDSON, B., BARONE, C., COLE JOHNSON, C. - **Infant gut bacterial community composition and food-related manifestation of atopy in early childhood.** *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology.* 33:1 (2022) 1-9.

(35) YAMAGISHI, M., AKAGAWA, S., AKAGAWA, Y., NAKAI, Y., YAMANOUCHI, S., KIMATA, T., HASHIYADA, M., AKANE, A., TSUJI, S., KANEKO, K. - **Decreased butyric acid-producing bacteria in gut microbiota of children with egg allergy.** *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 76:7 (2021) 2279–2282.

(36) LEE, K. H., GUO, J., SONG, Y., ARIFF, A., O'SULLIVAN, M., HALES, B., MULLINS, B. J., ZHANG, G. - **Dysfunctional gut microbiome networks in childhood ige-mediated food allergy.** *International Journal of Molecular Sciences.* 22:4 (2021) 1–11.

(37) MENNINI, M., REDDEL, S., DEL CHIERICO, F., GARDINI, S., QUAGLIARIELLO, A., VERNOCCHI, P., VALLUZZI, R. L., FIERRO, V., RICCARDI, C., NAPOLITANO, T., FIOCCHI, A. G., PUTIGNANI, L. - **Gut microbiota profile in children with ige-mediated cow's milk allergy and cow's milk sensitization and probiotic intestinal persistence evaluation.** *International Journal of Molecular Sciences.* 22:4 (2021) 1–15.

(38) KOUROSH, A., LUNA, R. A., BALDERAS, M., NANCE, C., ANAGNOSTOU, A., DEVARAJ, S., DAVIS, C. M. - **Fecal microbiome signatures are different in food-allergic children compared to siblings and healthy children.** *Pediatric allergy and*

immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology. 29:5 (2018) 545–554.

(39) DE FILIPPIS, F., PAPARO, L., NOCERINO, R., DELLA GATTA, G., CARUCCI, L., RUSSO, R., PASOLLI, E., ERCOLINI, D., BERNI CANANI, R. - **Specific gut microbiome signatures and the associated pro-inflammatory functions are linked to pediatric allergy and acquisition of immune tolerance.** Nature communications. 12:1 (2021).

(40) HUSSAIN, M., BONILLA-ROSSO, G., KWONG CHUNG, C. K. C., BÄRISWYL, L., RODRIGUEZ, M. P., KIM, B. S., ENGEL, P., NOTI, M. - **High dietary fat intake induces a microbiota signature that promotes food allergy.** Journal of Allergy and Clinical Immunology. 144:1 (2019) 157-170.

(41) PAPARO, L., NOCERINO, R., CIAGLIA, E., DI SCALA, C., DE CARO, C., RUSSO, R., TRINCHESE, G., AITORO, R., AMOROSO, A., BRUNO, C., DI COSTANZO, M., PASSARIELLO, A., MESSINA, F., AGANGI, A., NAPOLITANO, M., VOTO, L., GATTA, G. DELLA, PISAPIA, L., MONTELLA, F., BERNI CANANI, R. - **Butyrate as a bioactive human milk protective component against food allergy.** Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 76:5 (2021) 1398–1415.

(42) MÉNDEZ, C. S., BUENO, S. M., KALERGIS, A. M. - **Contribution of Gut Microbiota to Immune Tolerance in Infants.** Journal of immunology research. (2021).

(43) JUNGLES, K. N., JUNGLES, K. M., GREENFIELD, L., MAHDAVINIA, M. - **The Infant Microbiome and Its Impact on Development of Food Allergy.** Immunology and Allergy Clinics of North America. 41:2 (2021) 285–299.

(44) MARRS, T., JO, J. H., PERKIN, M. R., RIVETT, D. W., WITNEY, A. A., BRUCE, K. D., LOGAN, K., CRAVEN, J., RADULOVIC, S., VERSTEEG, S. A., VAN REE, R., MCLEAN, W. H. I., STRACHAN, D. P., LACK, G., KONG, H. H., FLOHR, C. - **Gut microbiota development during infancy: Impact of introducing allergenic foods.** Journal of Allergy and Clinical Immunology. 147:2 (2021) 613-621.

(45) ZHANG, Q., CHENG, L., WANG, J., HAO, M., CHE, H. - **Antibiotic-induced gut microbiota dysbiosis damages the intestinal barrier, increasing food allergy in adult mice.** Nutrients. 13:10 (2021).

(46) JÄRVINEN, K. M., MARTIN, H., OYOSHI, M. K. - **Immunomodulatory effects of breast milk on food allergy.** Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 123:2 (2019) 133–143.

- (47) STEPHEN-VICTOR, E., CRESTANI, E., CHATILA, T. A. - **Dietary and Microbial Determinants in Food Allergy**. *Immunity*. 53:2 (2020) 277–289.
- (48) RACHID, R., STEPHEN-VICTOR, E., CHATILA, T. A. - **The microbial origins of food allergy**. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 147:3 (2021) 808–813.
- (49) KANCHAN, K., CLAY, S., IRIZAR, H., BUNYAVANICH, S., MATHIAS, R. A. - **Current insights into the genetics of food allergy**. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 147:1 (2021) 15–28.
- (50) PYRHÖNEN, K., KULMALA, P. - **Atopic diseases of the parents predict the offspring's atopic sensitization and food allergy**. *Pediatric Allergy and Immunology*. 32:5 (2021) 859–871.
- (51) KIVISTÖ, J. E., CLARKE, A., DERY, A., DE SCHRYVER, S., SHAND, G., HUHTALA, H., MÄKELÄ, M. J., ASAI, Y., NADEAU, K., HARADA, L., CHAN, E. S., BEN-SHOSHAN, M. - **Genetic and environmental susceptibility to food allergy in a registry of twins**. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 7:8 (2019) 2916–2918.
- (52) JOHANSSON, E., MERSHA, T. B. - **Genetics of Food Allergy**. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 41:2 (2021) 301–319.
- (53) ORIEL, R. C., WANG, J. - **Diagnosis and Management of Food Allergy**. *Pediatric Clinics of North America*. 66:5 (2019) 941–954.
- (54) FOONG, R. X., SANTOS, A. F. - **Biomarkers of diagnosis and resolution of food allergy**. *Pediatric Allergy and Immunology*. 32:2 (2021) 223–233.
- (55) FOONG, R. X., DANTZER, J. A., WOOD, R. A., SANTOS, A. F. - **Improving Diagnostic Accuracy in Food Allergy**. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 9:1 (2021) 71–80.
- (56) SANTOS, A. F., KULIS, M. D., SAMPSON, H. A. - **Bringing the Next Generation of Food Allergy Diagnostics Into the Clinic**. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 10:1 (2022) 1–9.
- (57) SANTOS, A. F., BERGMANN, M., BROUGH, H. A., COUTO-FRANCISCO, N., KWOK, M., PANETTA, V., HADDAD, D., LACK, G., EIGENMANN, P., CAUBET, J. C. - **Basophil Activation Test Reduces Oral Food Challenges to Nuts and Sesame**. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 9:5 (2021) 2016–2027.
- (58) FERRARO, V., ZANCONATO, S., CARRARO, S. - **Timing of food introduction and**

- the risk of food allergy.** *Nutrients.* 11:5 (2019) 1–13.
- (59) YAKABOSKI, E., ROBINSON, L. B., ARROYO, A., ESPINOLA, J. A., GELLER, R. J., SULLIVAN, A. F., RUDDERS, S. A., CAMARGO, C. A. - **Early Introduction of Food Allergens and Risk of Developing Food Allergy.** *Nutrients.* 13:7 (2021) 2318.
- (60) VALE, S. L., LOBB, M., NETTING, M. J., MURRAY, K., CLIFFORD, R., CAMPBELL, D. E., SALTER, S. M. - **A systematic review of infant feeding food allergy prevention guidelines – can we AGREE?.** *World Allergy Organization Journal.* 14:6 (2021).
- (61) DE SILVA, D., HALKEN, S., SINGH, C., MURARO, A., ANGIER, E., ARASI, S., ARSHAD, H., BEYER, K., BOYLE, R., DU TOIT, G., EIGENMANN, P., GRIMSHAW, K., HOEST, A., JONES, C., KHALEVA, E., LACK, G., SZAJEWSKA, H., VENTER, C., VERHASSELT, V., ROBERTS, G., - **Preventing food allergy in infancy and childhood: Systematic review of randomised controlled trials.** *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology.* 31:7 (2020) 813–826.
- (62) HALKEN, S., MURARO, A., DE SILVA, D., KHALEVA, E., ANGIER, E., ARASI, S., ARSHAD, H., BAHNSON, H. T., BEYER, K., BOYLE, R., DU TOIT, G., EBISAWA, M., EIGENMANN, P., GRIMSHAW, K., HOEST, A., JONES, C., LACK, G., NADEAU, K., O'MAHONY, L., SZAJEWSKA, H., - **EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update).** *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology.* 32:5 (2021) 843–858.
- (63) MURARO, A., HALKEN, S., ARSHAD, S. H., BEYER, K., DUBOIS, A. E. J., DU TOIT, G., EIGENMANN, P. A., GRIMSHAW, K. E. C., HOEST, A., LACK, G., O'MAHONY, L., PAPADOPOULOS, N. G., PANESAR, S., PRESCOTT, S., ROBERTS, G., DE SILVA, D., VENTER, C., VERHASSELT, V., AKDIS, A. C., SHEIKH, A. - **EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy.** *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 69:5 (2014) 590–601.
- (64) ALLEN, J. W., EDWARDS, N., KOPLIN, J. J., NETTING, M. J., ALLEN, K. J. - **International compliance with WHO infant feeding guidelines – Is the confusion cause for concern?** *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 75:3 (2020) 673–674.
- (65) ABRAMS, E. M., SHAKER, M., GREENHAWT, M., MACK, D. P. - **International Peanut Allergy Prevention, 6 Years After the Learning Early About Peanut Study.** *Journal*

of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 10:1 (2022) 71–77.

(66) COSTA, C., COIMBRA, A., VÍTOR, A., AGUIAR, R., FERREIRA, A. L., TODO-BOM, A. - **Food allergy—From food avoidance to active treatment.** Scandinavian Journal of Immunology. 91:1 (2020) 1–11.

(67) D'AURIA, E., ABRAHAMS, M., ZUCCOTTI, G., VENTER, C. - **Personalized nutrition approach in food allergy: Is it prime time yet?** Nutrients. 11:2 (2019) 1–16.

(68) DURBAN, R., GROETCH, M., MEYER, R., COLEMAN COLLINS, S., ELVERSON, W., FRIEBERT, A., KABOUREK, J., MARCHAND, S. M., MCWILLIAM, V., NETTING, M., SKYPALA, I., VAN BRENNAN, T., VASSILOPOULOU, E., Vlieg-BOERSTRA, B., VENTER, C. - **Dietary Management of Food Allergy.** Immunology and allergy clinics of North America. 41:2 (2021) 233–270.

(69) SKYPALA, I. J., MCKENZIE, R. - **Nutritional Issues in Food Allergy.** Clinical Reviews in Allergy and Immunology. 57:2 (2019) 166–178.

(70) MEYER, R. - **Nutritional disorders resulting from food allergy in children.** Pediatric Allergy and Immunology. 29:7 (2018) 689–704.

(71) ERCAN, N., TEL ADIGÜZEL, K. - **Effect of early childhood cow's milk elimination diet on eating behaviours, nutrition and growth status at age 2–6 years.** Journal of Human Nutrition and Dietetics. 35:2 (2022) 300–309.

(72) GROETCH, M., VENTER, C. - **Nutritional management of food allergies.** Journal of Food Allergy. 2:2 (2021) 131–141.

(73) RAJANI, P. S., MARTIN, H., GROETCH, M., JÄRVINEN, K. M. - **Presentation and Management of Food Allergy in Breastfed Infants and Risks of Maternal Elimination Diets.** Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 8:1 (2020) 52–67.

(74) D'AURIA, E., PENDEZZA, E., LEONE, A., RICCABONI, F., BOSETTI, A., BORSANI, B., ZUCCOTTI, G. V., BERTOLI, S. - **Nutrient intake in school-aged children with food allergies: a case-control study.** International Journal of Food Sciences and Nutrition. 73:3 (2022) 349–356.

(75) D'AURIA, E., FABIANO, V., BERTOLI, S., BEDOGNI, G., BOSETTI, A., PENDEZZA, E., SARTORIO, M., LEONE, A., SPADAFRANCA, A., BORSANI, B., STUCCHI, F., BATTEZZATI, A., ZUCCOTTI, G. - **Growth Pattern, Resting Energy Expenditure, and Nutrient**

Intake of Children with Food Allergies. *Nutrients.* 11:2 (2019) 1-9.

(76) DUPONT, C., CHOURAQUI, J. P., LINGLART, A., BOCQUET, A., DARMAUN, D., FEILLET, F., FRELUT, M. L., GIRARDET, J. P., HANKARD, R., ROZÉ, J. C., SIMEONI, U., BRIEND, A. - **Nutritional management of cow's milk allergy in children: An update.** *Archives de Pédiatrie.* 25:3 (2018) 236–243.

(77) NOWAK, S., WANG, H., SCHMIDT, B., JARVINEN, K. M. - **Vitamin D and iron status in children with food allergy.** *Annals of Allergy, Asthma and Immunology.* 127:1 (2021) 57–63.

(78) RAMSEY, N., BERIN, M. C. - **Pathogenesis of IgE-mediated food allergy and implications for future immunotherapeutics.** *Pediatric Allergy and Immunology.* 32:7 (2021) 1416–1425.

(79) PAJNO, G. B., FERNANDEZ-RIVAS, M., ARASI, S., ROBERTS, G., AKDIS, C. A., ALVARO-LOZANO, M., BEYER, K., BINDSLEV-JENSEN, C., BURKS, W., EBISAWA, M., EIGENMANN, P., KNOL, E., NADEAU, K. C., POULSEN, L. K., VAN REE, R., SANTOS, A. F., DU TOIT, G., DHAMI, S., NURMATOV, U., MURARO, A. - **EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy.** *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 73:4 (2018) 799–815.

(80) LONG, A., BORRO, M., SAMPATH, V., CHINTHRAJAH, R. S. - **New Developments in Non-allergen-specific Therapy for the Treatment of Food Allergy.** *Current Allergy and Asthma Reports.* 20:1 (2020).

(81) ALBUHAIRI, S., RACHID, R. - **Biologics and Novel Therapies for Food Allergy.** *Immunology and Allergy Clinics of North America.* 41:2 (2021) 271–283.

(82) BURKS, A. W., SAMPSON, H. A., PLAUT, M., LACK, G., AKDIS, C. A. - **Treatment for food allergy.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 141:1 (2018) 1–9.

(83) NOWAK-WEGRZYN, A., SATO, S., FIOCCHI, A., EBISAWA, M. - **Oral and sublingual immunotherapy for food allergy.** *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* 19:6 (2019) 606–613.

(84) DANTZER, J. A., WOOD, R. A. - **Next-Generation Approaches for the Treatment of Food Allergy.** *Current Allergy and Asthma Reports.* 19:1 (2019).

(85) FERNANDEZ-RIVAS, M., VEREDA, A., VICKERY, B. P., SHARMA, V., NILSSON, C., MURARO, A., HOURIHANE, J. O. B., DUNNGALVIN, A., DU TOIT, G., BLUMCHEN, K.,

BEYER, K., SMITH, A., RYAN, R., ADELMAN, D. C., JONES, S. M. - **Open-label follow-on study evaluating the efficacy, safety, and quality of life with extended daily oral immunotherapy in children with peanut allergy.** *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 77:3 (2022) 991–1003.

(86) VICKERY, B. P., VEREDA, A., NILSSON, C., DU TOIT, G., SHREFFLER, W. G., BURKS, A. W., JONES, S. M., FERNÁNDEZ-RIVAS, M., BLÜMCHEN, K., O'B. HOURIHANE, J., BEYER, K., SMITH, A., RYAN, R., ADELMAN, D. C. - **Continuous and Daily Oral Immunotherapy for Peanut Allergy: Results from a 2-Year Open-Label Follow-On Study.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 9:5 (2021) 1879-1889.

(87) DANTZER, J., DUNLOP, J., PSOTER, K. J., KEET, C., WOOD, R. - **Efficacy and safety of baked milk oral immunotherapy in children with severe milk allergy: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 149:4 (2022) 1383-1391.

(88) SCURLOCK, A. M., BURKS, A. W., SICHERER, S. H., LEUNG, D. Y. M., KIM, E. H., HENNING, A. K., DAWSON, P., LINDBLAD, R. W., BERIN, M. C., CHO, C. B., DAVIDSON, W. F., PLAUT, M., SAMPSON, H. A., WOOD, R. A., JONES, S. M. - **Epicutaneous immunotherapy for treatment of peanut allergy: Follow-up from the Consortium for Food Allergy Research.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 147:3 (2021) 992-1003.

(89) REMINGTON, B. C., KRONE, T., KIM, E. H., BIRD, J. A., GREEN, T. D., LACK, G., FLEISCHER, D. M., KOPPELMAN, S. J. - **Estimated risk reduction to packaged food reactions by epicutaneous immunotherapy (EPIT) for peanut allergy.** *Annals of Allergy, Asthma and Immunology.* 123:5 (2019) 488-493.

(90) KIM, E. H., YANG, L., YE, P., GUO, R., LI, Q., KULIS, M. D., BURKS, A. W. - **Long-term sublingual immunotherapy for peanut allergy in children: Clinical and immunologic evidence of desensitization.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 144:5 (2019) 1320-1326.

(91) PALFORZIA Peanut (Arachis hypogaea) Allergen Powder-dnfp. - **About PALFORZIA.** [Acedido a 23 de março de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.palforzia.com/aboutpalforzia/>

(92) EUROPEAN MEDICINES AGENCY SCIENCE MEDICINES HEALTH. - **Palforzia.** [Acedido a 28 de maio de 2022]. Disponível na Internet :<https://www.ema.europa.eu/en/>

medicines/human/EPAR/palforzia

(93) GUILLEMINAULT, L., MICHELET, M., REBER, L. L. - **Combining Anti-IgE Monoclonal Antibodies and Oral Immunotherapy for the Treatment of Food Allergy**. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 62:1 (2022) 216–231.

(94) MANTI, S., PECORA, G., PATANÈ, F., GIALLONGO, A., PARISI, G. F., PAPALE, M., LICARI, A., MARSEGLIA, G. L., LEONARDI, S. - **Monoclonal antibodies in treating food allergy: A new therapeutic horizon**. *Nutrients*. 13:7 (2021) 1–13.

(95) COOK, Q. S., BURKS, A. W. - **Peptide and Recombinant Allergen Vaccines for Food Allergy**. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 55:2 (2018) 162–171.

(96) YANG, L., KULIS, M. - **Hypoallergenic Proteins for the Treatment of Food Allergy**. *Current allergy and asthma reports*. 19:2 (2019) 15.

(97) PRATAP, K., TAKI, A. C., JOHNSTON, E. B., LOPATA, A. L., KAMATH, S. D. - **A Comprehensive Review on Natural Bioactive Compounds and Probiotics as Potential Therapeutics in Food Allergy Treatment**. *Frontiers in immunology*. 11 (2020).

(98) ESBER, N., MAURAS, A., DELANNOY, J., LABELLIE, C., MAYEUR, C., CAILLAUD, M. A., KASHIMA, T., SOUCHAUD, L., NICOLIS, I., KAPEL, N., WALIGORA-DUPRIET, A. J. - **Three Candidate Probiotic Strains Impact Gut Microbiota and Induce Anergy in Mice with Cow's Milk Allergy**. *Applied and Environmental Microbiology*. 86:21 (2020).

(99) YANG, A., LIAO, Y., ZHU, J., ZHANG, J., WU, Z., LI, X., TONG, P., CHEN, H., WANG, S., LIU, Z. - **Screening of anti-allergy Lactobacillus and its effect on allergic reactions in BALB/c mice sensitized by soybean protein**. *Journal of Functional Foods*. 87 (2021) 104858.

(100) NIH U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE CLINICALTRIALS.GOV. - **Evaluating the Safety and Efficacy of Oral Encapsulated Fecal Microbiota Transplant in Peanut Allergic Patients**. 05 de setembro de 2021. [Acedido a 13 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02960074?term=fecal+microbiota+transplantation&cond=food+allergy&draw=2&rank=1>

(101) KELSO, J. M. - **Potential food allergens in medications**. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 133:6 (2014) 1509–1518.

- (102) REKER, D., BLUM, S. M., STEIGER, C., ANGER, K. E., SOMMER, J. M., FANIKOS, J., TRAVERSO, G. - **Inactive ingredients in oral medications**. Science Translational Medicine. 11:483 (2019) 1–14.
- (103) SANTORO, A., ANDREOZZI, L., RICCI, G., MASTRORILLI, C., CAFFARELLI, C. - **Allergic reactions to cow's milk proteins in medications in childhood**. Acta Biomedica. 90:8 (2019) 91–93.
- (104) Ordem dos Farmacêuticos. - **Regulamento n.º 1015/2021, de 20 de dezembro**. Diário da República n.º 244/2021, Série II de 2021-12-20, páginas 143 – 159. [Acedido a 10 de abril de 2022] Disponível na Internet: <https://dre.pt/dre/detalhe/regulamento/1015-2021-176147634>
- (105) INFARMED, I.P. - **Lei n.º 131/2015**. Diário da República n.º 173/2015, Série I de 4 de agosto de 2015, páginas 7010 - 7048. [Acedido a 10 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://files.dre.pt/Is/2015/09/17300/0701007048.pdf>