



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**GLÚTEN, LACTOSE E PROTEÍNA DO LEITE DE VACA EM
MEDICAMENTOS UTILIZADOS EM MEDICINA DENTÁRIA**

Trabalho submetido por
Andreia Sofia Leitão Casimiro
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Setembro de 2020



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**GLÚTEN, LACTOSE E PROTEÍNA DO LEITE DE VACA EM
MEDICAMENTOS UTILIZADOS EM MEDICINA DENTÁRIA**

Trabalho submetido por
Andreia Sofia Leitão Casimiro
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Isabel Margarida Costa
E coorientado por
Prof. Doutora Maria Alexandra Gil Figueiredo

Setembro de 2020

Aos meus pais e avós.

Agradecimentos

Gostaria de começar por agradecer à minha orientadora, Prof. Doutora Isabel Margarida Costa, por todo o apoio e disponibilidade prestada ao longo da construção deste trabalho. Espero levar para a minha vida profissional o rigor, compromisso e dedicação que coloca em todo o seu trabalho.

Quero agradecer também à minha co-orientadora, Prof. Doutora Alexandra Figueiredo, por todo o apoio e disponibilidade durante o decorrer deste trabalho.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz, a casa que me acolheu nos últimos cinco anos, pela formação de excelência que providencia aos seus alunos.

Aos meus pais por todo o apoio ao longo destes anos na minha formação e por sempre acreditarem no meu sucesso.

A todas as amigas que fiz na Egas Moniz que tornaram este percurso muito mais especial.

Por fim, ao Alex pelo apoio e carinho ao longo dos anos.

Resumo

A prevalência das alergias alimentares tem aumentado nas últimas décadas, incluindo a alergia à proteína do leite de vaca e ao glúten. Nos pacientes alérgicos é essencial uma dieta de evicção, incluindo a ingestão de medicamentos cuja composição inclua estes alergénios. O glúten, lactose e proteína do leite de vaca podem estar presentes nos medicamentos como excipientes e, apesar das reações adversas a excipientes serem consideradas raras, a presença destes componentes pode desencadear reações graves em pacientes alérgicos.

Este estudo pretendeu avaliar a presença de glúten, lactose ou proteína do leite de vaca em medicamentos frequentemente utilizados em Medicina Dentária, tendo-se selecionado medicamentos com amoxicilina, ibuprofeno ou paracetamol, de administração oral ou retal, incluindo preparações pediátricas e para adultos. Este levantamento teve ainda como objetivo realizar uma listagem de medicamentos contraindicados em pacientes com intolerância/alergia a estes alergénios.

Efetuuou-se a pesquisa de glúten e derivados do leite na lista de excipientes do Resumo das Características dos Medicamentos, utilizando a base de dados INFOMED.

Verificou-se uma elevada prevalência de glúten e lactose nos medicamentos estudados, sobretudo nas formulações em comprimidos. No entanto constatou-se também que a origem dos excipientes e a sua quantidade nem sempre é explícita no RCM, podendo suscitar dúvidas nos prescritores e consumidores e desencadear riscos no seu consumo.

Este estudo destaca a necessidade dos médicos dentistas consultarem no RCM a composição detalhada dos medicamentos aquando da sua prescrição a pacientes alérgicos. A pesquisa por excipiente na base de dados INFOMED ou a inserção de avisos na embalagem exterior dos medicamentos, a indicar a ausência de determinados alergénios (como o glúten e o leite) poderão ser soluções para a dificuldade dos profissionais de saúde e pacientes acederem de uma forma rápida e inequívoca à composição dos medicamentos.

Palavras-Chave: glúten, lactose, proteína do leite de vaca, medicamentos

Abstract

The prevalence of food allergies has been rising in the last decades, including the allergies to cow's milk protein and gluten. In allergic patients it's essential an eviction diet, including the ingestion of medicines which include these allergens in its composition. Gluten, lactose and cow's milk protein can be present in medicines as excipients and although adverse reactions to excipients are considered rare, the presence of these components can trigger severe reactions in allergic patients.

The aim of this study was to evaluate the presence of gluten, lactose or cow's milk proteins in commonly prescribed medicines in dentistry containing amoxicilin, ibuprofen or paracetamol, for oral or rectal administration, including pediatric and adult preparations. Another objective of this study was to make up a list of medicines contraindicated for patients with intolerance/allergy to these allergens.

The research of gluten or milk derivatives in medicines was made through consultation of the list of excipients of the Summary of Product Characteristics (RCM), using the INFOMED database.

A high prevalence of gluten and lactose was found in the studied medicines, especially in pills formulations. However, it was also found that the origin of the excipients and their quantity is not always explicit in the RCM, which can cause doubts in the prescribers and consumers and trigger risks in their consumption.

This study outlines the need for dentists to consult the detailed composition of medicines in the RCM when prescribing medications to allergic patients. The possibility to search in INFOMED database by excipient or the insertion of warning labels in the outside package of medicines indicating the absence of allergens (like gluten, milk or others) can be solutions to the difficulty that health professionals and patients have when trying to access the composition of medicines in a quick and unmistakable way.

Key-words: gluten, lactose, cow's milk protein, medicines

Índice

I. INTRODUÇÃO	13
I.1 Alergia à proteína do leite de vaca	15
I.2 Intolerância à lactose	17
I.3 Doença celíaca e outras doenças relacionadas com a ingestão de glúten	18
I.4 Glúten, lactose e proteína do leite de vaca como excipientes de medicamentos	19
<i>I.4.1 Lactose e PLV</i>	<i>21</i>
<i>I.4.2 Glúten</i>	<i>21</i>
I.5 Objetivo	23
II. MATERIAIS E MÉTODOS	25
III. RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
<i>III.1. Resultados</i>	<i>30</i>
<i>III.2. Discussão</i>	<i>39</i>
IV. CONCLUSÕES	45
V. BIBLIOGRAFIA	47

Índice de figuras

Figura 1 – Método de pesquisa de fármacos na INFOMED	26
Figura 2 -Número de medicamentos não isentos de alergénio.....	30
Figura 3 -Prevalências dos derivados do leite (PLV/lactose) e glúten nos RCM estudados	31
Figura 4 -Prevalência da presença de excipientes derivados do leite (PLV/lactose) e glúten de acordo com a forma farmacêutica dos medicamentos com amoxicilina	32
Figura 5 -Prevalência da presença de excipientes derivados do leite (PLV/lactose) e glúten de acordo com a forma farmacêutica dos medicamentos com ibuprofeno.....	32
Figura 6 - Prevalência da presença de excipientes derivados do leite (PLV/lactose) e glúten de acordo com a forma farmacêutica dos medicamentos com paracetamol.....	33
Figura 7 -Denominações utilizadas para lactose nos RCM dos medicamentos	34
Figura 8 - Denominações utilizadas para glúten nos RCM dos medicamentos	34
Figura 9 – RCM que reportam quantidade de lactose, glúten ou PLV nos medicamentos	35

Índice de tabelas

Tabela 1 -Principais sinais e sintomas relacionados com a APLV (adaptado de Ferreira et al., 2014)	16
Tabela 2 -Listagem de substâncias pesquisadas na lista completa de excipientes de cada RCM	27
Tabela 3 — Medicamentos de amoxicilina com lactose na lista de excipientes.....	35
Tabela 4 - Medicamentos de ibuprofeno com lactose na lista de excipientes	36
Tabela 5 – Medicamentos de paracetamol com lactose na lista de excipientes	37
Tabela 6 – Medicamentos de amoxicilina com glúten na lista de excipientes	37
Tabela 7 – Medicamentos de ibuprofeno com glúten na lista de excipientes	37
Tabela 8 – Medicamentos de paracetamol com glúten na lista de excipientes	38

Índice de siglas

APLV: Alergia à proteína do leite de vaca

GI: Gastrointestinal

IgA: Imunoglobulina-A

IgE: Imunoglobulina-E

IgG4: Imunoglobulina-G4

INFARMED: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

NIA: Não isento de alergénio

PLV: Proteína do leite de vaca

RCM: Resumo das Caraterísticas do Medicamento

I. INTRODUÇÃO

As alergias e intolerâncias alimentares são tipos de reações adversas a alimentos e constituem um problema de saúde pública que afeta adultos e crianças, sendo mais comum em crianças até aos 3 anos de idade (Radlovic et al., 2016). A sua prevalência tem vindo a aumentar nas últimas duas décadas, sendo um problema crescente e atual (Caglayan-Sozmen et al., 2019). Estima-se que 1 em cada 10 adultos sejam alérgicos a alimentos (Gupta et al., 2019). No entanto é difícil obter dados irrefutáveis sobre a prevalência das alergias alimentares devido às diferentes definições de alergia, bem como ao facto dos diversos estudos existentes utilizarem diferentes amostras (populações alvo e alimentos específicos) e metodologias (Sicherer & Sampson, 2018).

Alergia alimentar define-se como uma resposta imunológica específica que ocorre com a exposição a um determinado alergénio alimentar e inclui respostas mediadas pela imunoglobulina-E (IgE) ou respostas não-IgE-mediadas.

No caso das alergias IgE-mediadas, as reações alérgicas ocorrem 1 a 2 horas pós a ingestão do alergénio alimentar e afetam vários órgãos do corpo (Messina & Venter, 2020). As reações IgE-mediadas ou reações de sensibilidade imediata, são respostas imunológicas que ocorrem quando há formação de anticorpos específicos para um antígeno alimentar. Na fase de sensibilização, o alergénio desencadeia a formação de anticorpos IgE resultando na sensibilização do organismo a esse antígeno específico. Posteriormente, ocorre a fase de ativação quando o organismo é exposto ao antígeno. Nesta fase vai haver libertação do anticorpo IgE causando a rápida libertação de mediadores inflamatórios, ativação de basófilos, estimulação de mastócitos que secretam histamina, entre outros mediadores de reações alérgicas. Os sintomas afetam o trato gastrointestinal (GI), pele e sistema respiratório, sendo os mais comuns prurido, eczema, edema, dor de cabeça, e, em casos extremos, falta de ar e anafilaxia (Keith, 2020).

No caso das reações não-IgE-mediadas ou reações de hipersensibilidade tardia, são mediadas por células T-helper, outras células T, mastócitos e neurónios que controlam a função do músculo liso e a mobilidade intestinal. Estas reações são caracterizadas por sintomas que iniciam dias após a exposição ao antígeno e os sintomas envolvem a pele, trato GI e sistema respiratório, sendo os mais comuns os que afetam o sistema GI (Keith, 2020)

A intolerância alimentar apesar de se apresentar com sintomas semelhantes à alergia alimentar, não constitui uma reação imuno-mediada (Page & Etherton-Beer, 2018; Manuyakorn & Tanpowpong, 2018) e afeta cerca de 75% da população mundial (Reker et al., 2019). A intolerância alimentar, como a intolerância à lactose, inclui mecanismos metabólicos, tóxicos, farmacológicos e alguns ainda indefinidos (Manuyakorn & Tanpowpong, 2018).

Para o diagnóstico correto destas reações adversas é importante uma história clínica detalhada e testes de diagnóstico como o teste de provocação oral (Manuyakorn & Tanpowpong, 2018). Assim que os alimentos causadores da alergia ou intolerância são identificados, deve ser adotada uma dieta de evicção de forma a evitar a sua ingestão (Caglayan-Sozmen et al., 2019).

Um alergénio é uma substância que é inofensiva para a maioria dos indivíduos, mas que pode desencadear uma resposta imuno-mediada que provoca sintomas que variam de ligeiros a fatais em indivíduos alérgicos (Page & Etherton-Beer, 2018). Os alergénios alimentares que mais frequentemente causam alergias incluem o leite, a lactose e o glúten, e os indivíduos alérgicos/intolerantes não devem ingerir qualquer alimento, bebida, vitamina, suplemento ou medicamento que contenham estes alergénios (Radlovic et al., 2016). Nos medicamentos, estes alergénios podem estar presentes como excipientes e, apesar das reações adversas a excipientes serem consideradas raras, a presença destes componentes num medicamento, mesmo que em quantidades vestigiais, pode desencadear reações graves em pacientes alérgicos (Page & Etherton-Beer, 2018). Assim, em pacientes alérgicos ou intolerantes ao glúten, lactose e proteína do leite de vaca (PLV), é imprescindível a leitura das informações do medicamento, especificamente a listagem completa dos excipientes, ou contactar a agência farmacêutica ou o fabricante, caso existam dúvidas (Plogsted, 2007).

I.1 Alergia à proteína do leite de vaca

A alergia à proteína do leite de vaca (APLV) é a causa mais comum de alergia, especialmente em crianças. É também a causa mais comum de alergia alimentar em bebês e crianças jovens, visto que estes poderão ser expostos ao leite de vaca através da amamentação da mãe e do leite artificial (Manuyakorn e Tanpowpong, 2018). No entanto pode afetar indivíduos de qualquer idade, ocorrendo em 60-80% dos casos até aos 16 anos de idade. Nas crianças, afeta mais o sexo masculino, e nos adultos o sexo feminino (Keith, 2020).

A alergia ao leite de vaca resulta de uma reação alérgica ou inflamação em resposta às proteínas presentes no leite. As proteínas do leite de vaca englobam mais de 25 proteínas, incluindo as caseínas (82%), sendo a beta-caseína a mais abundante, e as proteínas do soro de leite (18%). Apenas a alfa-lactoalbumina, a beta-lactoalbumina, a albumina de soro bovina, as imunoglobulinas bovinas e a lactoferrina, além de todas as caseínas foram identificadas como alergénios (Coscia et al., 2012; Keith, 2020). A reatividade cruzada é uma reação alérgica IgE-mediada que resulta da homologia na sequência de aminoácidos das proteínas (Aalberse et al., 2001) e pode ocorrer com alergénios do leite de ovelha, cabra, burra, entre outros mamíferos (Ferreira et al., 2014), pelo que indivíduos com APLV normalmente não toleram estes leites (Benito-Garcia et al., 2019).

Em situações normais, as células apresentadoras de antígeno, localizadas no intestino, e os mecanismos de barreira como a imunoglobulina-A (IgA) secretória e interações entre antígenos e células T regulam as interações com antígenos específicos provenientes dos alimentos. Na infância ocorre a tolerância à proteína do leite de vaca quando os níveis imunoglobulina-G4 (IgG4) são suficientes para competir com a ligação entre o alergénio alimentar, antes deste se ligar ao IgE e criar uma reação adversa, permitindo a imunização ao antígeno e digestão do mesmo (Keith, 2020).

Os sintomas da alergia ao leite de vaca costumam ser mais leves e auto-limitados na população pediátrica, enquanto que nos adultos as reações são mais severas, podendo estar associadas a outras condições imunológicas como a asma e a doença celíaca e possuem um maior risco de desencadear reações anafiláticas, com risco de vida (Keith, 2020). Os sinais e sintomas da APLV podem afetar vários sistemas. No entanto o sistema

GI é afetado em 31 a 60% dos casos (Ferreira et al., 2014). Na tabela 1 são apresentados os principais sinais e sintomas relacionados com a APLV.

Tabela 1-Principais sinais e sintomas relacionados com a APLV (adaptado de Ferreira et al., 2014)

Sinais/Sintomas	
Sistema gastrointestinal	Disfagia Náuseas Vômitos Dor abdominal Diarreia Refluxo esofágico Obstipação Sangue e/ou muco nas fezes
Pele	Prurido Eritema Urticária Angioedema Dermatite atópica
Sistema respiratório	Vias aéreas superiores: prurido nasal, rinorreia, congestão nasal, estridor Vias aéreas inferiores: tosse crónica, sibilância, dificuldade respiratória
Outros	Anafilaxia e outras reações sistémicas

O diagnóstico de APLV baseia-se nos resultados do teste de Prick e medições de IgE serológico, no entanto o *gold standard* é o teste de provocação oral ao leite de vaca (Santoro et al., 2019). Este teste consiste em administrar ao paciente alimentos que contenham uma dose determinada do possível alergénio no interior de cápsulas ou outros veículos, sendo que podem ser utilizados placebos (Gupta et al., 2017; Nowak-Wegrzyn et al., 2009).

Não existe um tratamento específico para a APLV, sendo que os indivíduos com esta alergia deverão evitar produtos alimentares e não-alimentares que contenham as proteínas agressoras (Santoro et al., 2019).

I.2 Intolerância à lactose

A intolerância à lactose tem uma prevalência particularmente elevada no sudeste asiático, com cerca de 98-100% dos indivíduos intolerantes à lactose (Dekker et al., 2019). No Norte da Europa tem uma prevalência de 20% a 30%, destacando-se a baixa percentagem nos países baixos, com apenas 1%; no Sul e Este afeta cerca de 50% dos indivíduos (Dekker et al., 2019; Oliveria, 2018).

A lactose, hidrato de lactose ou lactose mono-hidratada, é um dissacarídeo presente no leite de vaca que é digerido no intestino delgado pela enzima lactase que se encontra nas vilosidades intestinais (Keith, 2020; Page & Etherton-Beer, 2018). A intolerância à lactose é uma doença caracterizada pela dificuldade em digerir a lactose devido à baixa atividade (hipolactasia) ou baixa produção da enzima beta-D-galactosidase, também denominada lactase. Sob condições normais a enzima lactase hidrolisa a lactose libertando galactose e glucose. A galactose é então lançada na corrente sanguínea e transportada até ao fígado onde é convertida em glucose, de forma a ser absorvida pelo intestino delgado (Da Silva et al., 2019).

Quando a lactose não é metabolizada e, por consequente, não é absorvida no intestino delgado esta alcança o cólon onde é fermentada pelo microbioma bacteriano libertando gases como o acetato, o butirato e o propionato tornando as fezes mais ácidas e líquidas o que vai causar distensão abdominal e hiperemia perianal. Por outro lado, a lactose que permanece no intestino vai aumentar a osmolaridade, atraindo água e eletrólitos o que causa diarreia (Da Silva et al., 2019). Outros sintomas da intolerância à lactose incluem cólicas abdominais, inchaço e flatulência (Page & Etherton-Beer, 2018).

Para um diagnóstico correto da intolerância à lactose é necessária uma completa anamnese onde se verifique os antecedentes familiares e a pesquisa de fatores desencadeantes de sintomas. O teste diagnóstico considerado o *gold standard* é a biópsia jejunal, no entanto não é utilizado por ser muito dispendioso e invasivo (Da Silva et al., 2019).

Tal como na alergia à proteína do leite de vaca, o tratamento preventivo da intolerância à lactose passa por diminuir ou eliminar a ingestão de produtos que contenham este

alergénio, sendo que a maioria dos pacientes consegue tolerar até 12 g de lactose sem mostrar sintomas (Dekker et al., 2019).

I.3 Doença celíaca e outras doenças relacionadas com a ingestão de glúten

O glúten é uma proteína estrutural insolúvel em água presente no amido (Sharma et al., 2020; Al-Toma et al., 2019) e está presente sobretudo no trigo, mas também na aveia, centeio e cevada. Esta proteína é responsável pelas propriedades de panificação do amido além de adicionar sabor e textura no processamento de alimentos como o pão e as massas (Al-Toma et al., 2019). O glúten tem a denominação de gliadina se a sua fonte for o trigo, secalina no caso do centeio e hordeína da cevada (Hlywiak, 2008; Shah et al., 2017).

A ingestão de glúten está relacionada com um espectro de distúrbios clínicos, coletivamente designados por “distúrbios relacionados com o glúten” que incluem a doença celíaca, sensibilidade ao glúten não-celíaca, ataxia do glúten, dermatite herpetiforme, entre outras (Al-Toma et al., 2019).

A doença celíaca é uma síndrome crónica, autoimune e que afeta o intestino delgado aquando da ingestão de glúten, provocando inflamação podendo levar a má absorção (Al-Toma et al., 2019; Page & Etherton-Beer, 2018). A prevalência da doença celíaca tem vindo a aumentar nos últimos 50 anos, no entanto representa um “iceberg estatístico” com a maioria dos casos não diagnosticados mundialmente. A doença celíaca afeta mais o sexo masculino e todas as faixas etárias, sendo que 70% dos pacientes são diagnosticados acima dos 20 anos de idade, mas podem ter a doença indetetável desde a infância ou apresentar manifestações apenas na idade adulta (Al-Toma et al., 2019). Os sintomas de doença celíaca incluem diarreia, desgaste muscular, falta de apetite, distensão abdominal, obstipação, dor abdominal, instabilidade emocional, mudanças de humor e letargia, especialmente em crianças (Al-Toma et al., 2019).

A doença celíaca pode ter manifestações neurológicas sendo a ataxia do glúten a mais frequente principalmente em adultos. Outras manifestações neurológicas incluem a encefalopatia do glúten, neuropatia periférica, distúrbios psiquiátricos e epilepsia, entre outras (Al-Toma et al., 2019).

A doença celíaca pode desenvolver-se em qualquer idade, quando alimentos sólidos são introduzidos na dieta. Quando a doença se desenvolve em crianças durante o

desenvolvimento dos dentes permanentes, podem ocorrer anomalias na estrutura do esmalte dentário como a hipoplasia e a hipomineralização do esmalte. Estas anomalias tendem a aparecer simétrica e cronologicamente em todos os 4 quadrantes dentários, com maior incidência nos incisivos e nos molares. Outra manifestação oral da doença celíaca são úlceras aftosas. Assim, o médico dentista poderá ter um papel importante na detecção da doença celíaca. (Al-Toma et al., 2019; Hall et al., 2020).

O diagnóstico de doença celíaca é baseado em dados clínicos, serologia e histologia duodenal e o seu tratamento é uma dieta isenta de glúten. Assim, pacientes com doença celíaca devem evitar cereais e produtos derivados do trigo, cevada e centeio além de produtos que possam ter sido contaminados com glúten, como o milho e a aveia (Al-Toma et al., 2019)

A sensibilidade ao glúten não-celíaca é uma síndrome caracterizada por sintomas gastrointestinais e extra-intestinais relacionados com a ingestão de glúten e semelhantes à doença celíaca, no entanto o diagnóstico de doença celíaca é negativo (Devulapalli, 2020). Os sintomas ocorrem poucas horas ou dias após a ingestão de glúten e melhoram rapidamente com a sua privação (Al-Toma et al., 2019).

A dermatite herpetiforme é uma manifestação cutânea da doença celíaca caracterizada por vesículas e aglomerados de pápulas na pele e depósitos de IgA granular nas papilas dérmicas, que desaparecem na maioria dos casos com a abstenção de glúten (Al-Toma et al., 2019).

I.4 Glúten, lactose e proteína do leite de vaca como excipientes de medicamentos

Os medicamentos, para além do(s) princípio(s) ativo(s) responsável pelos seus efeitos terapêuticos, possuem ainda na sua composição diferentes excipientes (Page & Etherton-Beer, 2018). O Estatuto do Medicamento define excipiente ou ingrediente inativo como “qualquer matéria-prima que, incluída nas formas farmacêuticas, se junte às substâncias ativas ou suas associações para servir-lhes de veículo, possibilitar a sua preparação ou estabilidade, modificar as suas propriedades organoléticas ou determinar as propriedades

físico-químicas do medicamento e a sua biodisponibilidade” (Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto). Os excipientes podem atingir até 90% do volume total do medicamento (Abrantes et al., 2016).

Os excipientes podem ter várias ações no medicamento, nomeadamente serem aglutinantes, diluentes, desintegrantes, lubrificantes, entre outros (Page & Etherton-Beer, 2018), alterando as propriedades dos medicamentos sem, contudo, causar nenhum efeito terapêutico (Voelker, 2019). Apesar de serem ingredientes inativos, os excipientes podem causar reações adversas, que podem ser ligeiras a graves, como anafilaxia (Page & Etherton-Beer, 2018).

Se o excipiente responsável pela alergia ou intolerância estiver presente em quantidades suficientes para provocar uma reação, o bem-estar do paciente e a sua adesão ao regime de medicação podem ser afetados. Em 2019, realizou-se um estudo onde se analisaram cerca de 400.000 excipientes contidos em aproximadamente 42.000 medicamentos inseridos na base de dados da *National Library of Medicine’s Pillbox*. Foram identificados 38 ingredientes inativos responsáveis por reações alérgicas ou intolerâncias. A análise mostrou que, em média, um comprimido ou cápsula possui cerca de 9 excipientes e que apenas 12% dos medicamentos estudados não continham qualquer ingrediente responsável por alergias, intolerâncias ou sensibilidades. Em pacientes polimedicados, as doses de excipientes ingeridas são ainda maiores, face ao maior número de medicamentos consumidos. Por exemplo, se um paciente tomar 10 medicamentos por dia, poderá estar a ingerir em média 2,8 g de excipientes diariamente, sendo esta uma quantidade substancial e que deve ser tomada em consideração aquando na escolha dos medicamentos. No entanto os alérgenos responsáveis por reações alérgicas severas podem causar efeitos com doses muito baixas (Voelker, 2019; Reker et al., 2019).

As PLV, lactose e glúten podem estar presentes nos medicamentos ao serem utilizados como excipientes e, como tal, os pacientes com alergias ou intolerâncias a estes componentes, bem como os médicos prescritores, devem estar informados deste facto (Caglayan-Sozmen et al., 2019).

1.4.1 Lactose e PLV

Como excipiente, a lactose pode ser utilizada como aglutinante para aglomerar o pó das formulações orais em grânulos ou comprimidos. Também pode ser utilizada como diluente, fornecendo volume ao princípio ativo e melhorando as suas propriedades de coesão. A quantidade de lactose num comprimido pode chegar a 80% do seu peso (Page & Etherton-Beer, 2018) e esta é utilizada em 45% de todas os medicamentos orais, com o conteúdo em lactose a chegar perto dos 600 mg por comprimido (Reker et al., 2019). Pacientes que sejam polimedicados podem correr o risco de acumulação de lactose, sendo que indivíduos com intolerância grave à lactose e que tomam múltiplos medicamentos, a medicação poderá ser considerada uma fonte oculta de lactose, se ocorrerem sintomas (Page & Etherton-Beer, 2018).

Alguns medicamentos podem conter PLV, por exemplo, a vacina contra a difteria, tétano e tosse convulsa e alguns probióticos são desenvolvidos num meio de cultura derivado das caseínas. Também a vacina do pólio contém PLV na forma de lactalbumina (Kelso, 2014). Por outro lado, em raras ocasiões, os medicamentos contendo lactose poderão conter PLV por contaminação cruzada visto que no processo de purificação a lactose nem sempre é totalmente purificada (Santoro et al., 2019; Caglayan-Sozmen et al., 2019; Drugs and Therapeutics Bulletin, 2017).

1.4.2 Glúten

O glúten pode estar presente nos medicamentos sob a forma de amido. O amido é um hidrato de carbono vegetal que pode ter várias origens, sendo o mais frequentemente utilizado como excipiente de medicamentos o amido de milho. No entanto existe também amido de trigo e aveia. O amido tem a função de desintegrante, aglutinante ou lubrificante, promovendo a dissolução da formulação no trato GI (Page & Etherton-Beer, 2018; Plogsted, 2007).

Os excipientes dos medicamentos são geralmente listados na informação presente no Resumo das Características dos Medicamentos (RCM) disponível no Infomed

(<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>), que é a base de dados nacional de medicamentos de uso humano da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) e alguns excipientes vêm referidos no Folheto Informativo que acompanha o medicamento dentro das embalagens (Page & Etherton-Beer, 2018). De acordo com as *guidelines* da Comissão Europeia sobre excipientes na rotulagem e no folheto informativo de produtos farmacêuticos para uso humano, as ciclodextrinas, a lactose e o amido de trigo (que contenha glúten), são excipientes que devem ser obrigatoriamente colocados no folheto informativo (European Medicines Agency, 2019). A quantidade limite destes ingredientes devem também constar no folheto, assim como informações adicionais. No caso de medicamentos orais que contenham ciclodextrinas, o limite máximo é 200 mg/kg/dia e deve estar indicado que pode causar problemas digestivos como diarreia. A quantidade máxima de lactose nos medicamentos orais é de 5mg e deve constar no folheto informativo que se o paciente for informado pelo seu médico que tem alguma intolerância a algum tipo de açúcar, deverá contactá-lo antes de tomar o medicamento. No caso do glúten, não existe um limite de quantidade. No entanto deverá constar no folheto informativo que o medicamento não contém mais do que um determinado valor em microgramas de glúten e que se o paciente tem alergia ao glúten (diferente de doença celíaca) não deverá tomar esse medicamento (European Medicines Agency, 2019).

Os ingredientes inativos constituintes dos medicamentos podem ter consequências clínicas e, como tal, mesmo que a quantidade destes excipientes seja tão baixa que seja improvável que haja reação, devem ser considerados com particular atenção os pacientes polimedicados. Nestes pacientes, caso vários dos medicamentos que consomem contenham alergénios, pode ocorrer um aumento do risco de reações adversas. Assim, os profissionais de saúde devem estar informados de que os medicamentos que prescrevem/aconselham contêm outros constituintes para além do princípio ativo, que devem também ser todos tidos em consideração (Voelker, 2019).

I.5 Objetivo

O presente trabalho tem como objetivo avaliar a presença de glúten, lactose ou proteínas do leite de vaca em medicamentos de administração oral ou retal frequentemente utilizados em Medicina Dentária. O objetivo final do trabalho é a elaboração de uma listagem de medicamentos potencialmente contraindicados em pacientes com intolerância/alergia a estes componentes.

II. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a seleção dos medicamentos a estudar, optou-se por escolher 3 fármacos de grupos farmacoterapêuticos distintos, de acordo com a classificação do INFARMED (<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>):

- Amoxicilina: Grupo 1.1 Antibacterianos, Subgrupo 1.1.1 Penicilinas
- Ibuprofeno: Grupo 9.1 - Anti-inflamatórios não esteróides, Subgrupo 9.1.3 - Derivados do ácido propiónico
- Paracetamol: Grupo 2.10 - Analgésicos e antipiréticos

A utilização de medicamentos é necessária para muitos dos problemas dentários com que o médico dentista se depara na sua prática clínica, sejam utilizados sozinhos ou como complemento aos tratamentos. Dependendo do objetivo, são utilizados diferentes grupos farmacoterapêuticos, sendo os mais comuns os analgésicos, os anestésicos locais e os antibióticos (Patel & Pharm, 2018; Padoin et al., 2018).

A escolha destes três grupos farmacoterapêuticos recaiu na sua elevada utilização em Medicina Dentária. Os anti-inflamatórios e os analgésicos são utilizados para diminuir a dor, sendo esta a categoria mais utilizada em Medicina Dentária. Dentro desta categoria, destacam-se os analgésicos não-opioides, como o paracetamol, e os anti-inflamatórios não-esteróides, como o ibuprofeno, como os mais utilizados (Patel & Pharm, 2018; Padoin et al., 2018; Moore et al., 2018).

Outra categoria largamente utilizada em Medicina Dentária são os antibióticos e os antissépticos (Patel & Pharm, 2018), sendo Portugal um dos países onde são prescritos mais antibióticos (Costa, 2017). Dentro do grupo dos antibióticos, as categorias mais utilizadas são as penicilinas (como a amoxicilina), as cefalosporinas e as tetraciclinas (Patel & Pharm, 2018; Padoin et al., 2018).

Foi consultado o Resumo das Características do Medicamento dos fármacos de uso humano com Autorização de Introdução no Mercado em Portugal, com RCM disponível na Base de dados online de medicamentos de uso humano (INFOMED) (<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>). Este levantamento foi realizado entre fevereiro e junho de 2020.

Foram critérios de inclusão:

- medicamentos com um dos seguintes princípios ativos, sob qualquer dosagem:
 - Amoxicilina (isolada ou associada com ácido clavulânico)
 - Ibuprofeno;
 - Paracetamol;
- com Autorização de Introdução no Mercado aprovada em Portugal
- com RCM disponível no INFOMED
- medicamentos genéricos ou de marca
- de receita médica obrigatória ou de venda livre
- para administração oral (preparações sólidas e líquidas) ou retal
- preparações pediátricas e para adultos

Foram excluídos do estudo medicamentos que não cumprissem os critérios de inclusão, medicamentos com paracetamol ou ibuprofeno em associação a outros princípios ativos, e formulações para administração injetável.

Na Figura 1 apresenta-se um diagrama que ilustra o método de pesquisa dos fármacos:

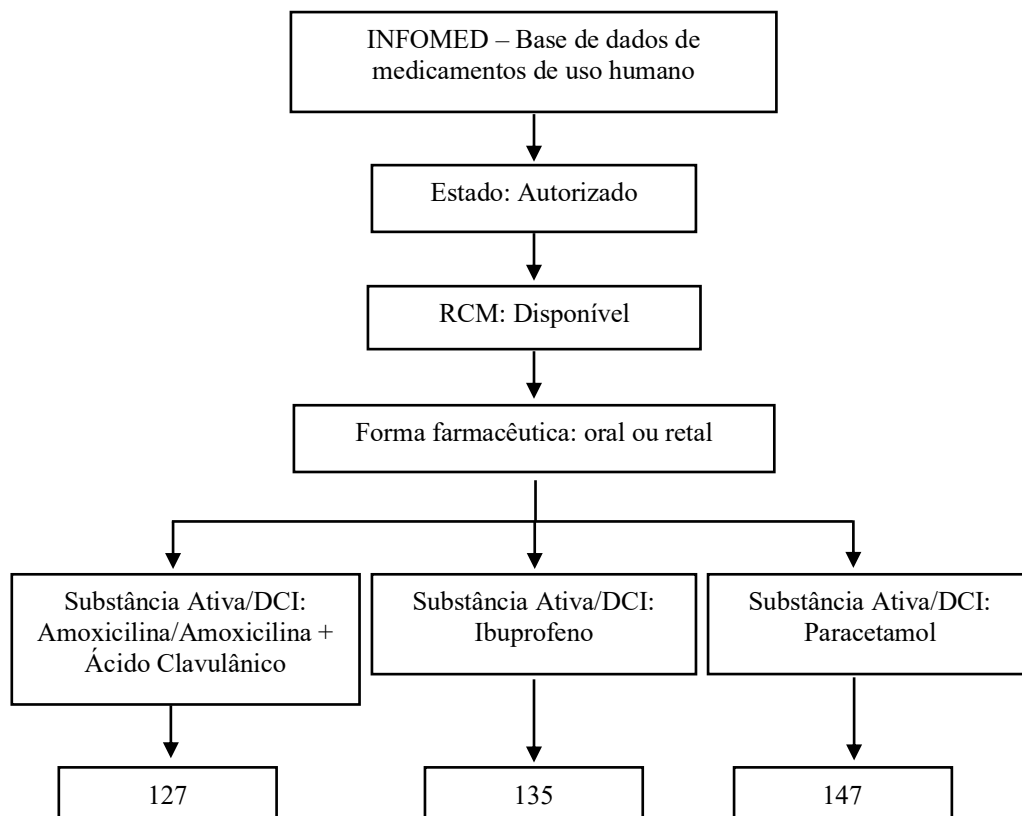


Figura 1– Método de pesquisa de fármacos na INFOMED

Foi avaliada a indicação da presença de glúten, lactose e proteína do leite de vaca ou substâncias relacionadas através da leitura da lista completa de excipientes constante da secção 6.1 de cada RCM (Tabela 2).

Tabela 2-Listagem de substâncias pesquisadas na lista completa de excipientes de cada RCM

Pesquisa de Glúten	Pesquisa de Lactose ou PLV
• Trigo • Centeio • Cevada • Seitan • Semolina • Farelo • Malte • Xarope de glicose • Amido – se não especificar fonte - Amido gelatinizado - Amido alimentar modificado - Amido vegetal • Aveia	• Lactose • Composto lácteo, mistura láctea • Soro • Caseína • Caseinato • Lactulose • Cultura inicial de ácido láctico fermentados em leite ou soro de leite • Lactitol • Lactalbumina • Lactoglobulina • Albumina sérica bovina • Imunoglobulinas • Lactoferrina • Corante, aroma ou essência de: - Caramelo - Chocolate - Doce de leite - Manteiga - Creme de baunilha - Iogurte - Creme de coco - Leite - Nata

Para o enquadramento teórico, foi realizada uma pesquisa bibliográfica entre Fevereiro e Agosto de 2020, recorrendo aos motores de pesquisa e bases de dados online Pubmed[®], Scielo[®], Scopus[®], b-On[®], Google Scholar[®] e outras fontes secundárias. Foram introduzidas as seguintes palavras-chave: excipients, allergy, gluten, lactose, cow's milk protein, separadamente ou associadas pelos operadores de pesquisa booleanos (AND, OR e NOT). Foram analisados artigos escritos em português e inglês. Os critérios de seleção foram o maior interesse e afinidade com o tema, tendo sido dada prioridade aos artigos com data de publicação mais recente.

III. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi efetuado o levantamento de:

- 127 RCM de medicamentos contendo amoxicilina ou amoxicilina + ácido clavulânico;
- 135 RCM de medicamentos contendo ibuprofeno;
- 147 RCM de medicamentos contendo paracetamol;

perfazendo um total de 409 medicamentos.

Os medicamentos foram classificados como “não isento de alergénio” (NIA) quando continham na lista de excipientes algum dos componentes listados na tabela 2 ou semelhante.

As formas farmacêuticas foram agrupadas da seguinte forma:

- *Comprimido*: comprimido; comprimido revestido por película; comprimido revestido; comprimido dispersível; comprimido de libertação prolongada
- *Comprimido/granulado efervescente*: comprimido efervescente; granulado efervescente
- *Suspensão/solução/xarope*: xarope; suspensão oral; suspensão oral em saqueta; pó para suspensão oral; granulado para suspensão oral; granulado orodispersível; solução oral; pó para suspensão oral; granulado;
- *Cápsula*: cápsula; cápsula mole
- *Supositório*

III.1.Resultados

No universo dos 409 medicamentos estudados, o número de medicamentos NIA é de 9% (N=12) no caso dos medicamentos contendo amoxicilina, 34% (N=46) nos medicamentos com ibuprofeno e 35% (N=51) no caso do paracetamol (Figura 2).

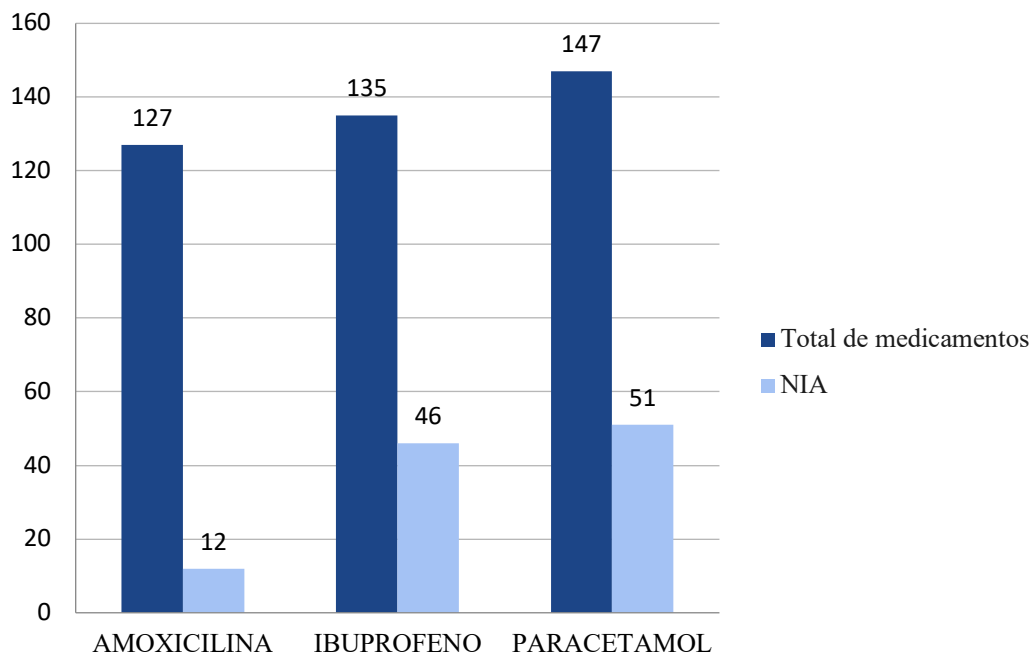


Figura 2 - Número de medicamentos não isentos de alérgénio

Na figura 3 encontram-se os dados relativos à presença de glúten ou lactose/PLV nos medicamentos com cada um dos princípios ativos:

- no caso dos medicamentos com amoxicilina, apenas 0,8% (N=1) indicam a presença de excipientes com derivados do leite (PLV ou lactose) e 7% (N=11) a presença de glúten;
- nos medicamentos com ibuprofeno, a maior percentagem de medicamentos não isentos de alérgénio refere-se à presença de derivados do leite (PLV ou lactose), num total de 33% (N=45) e apenas 2% (N=3) com glúten, existindo dois medicamentos contêm simultaneamente derivados do leite e glúten;

- nos RCM dos medicamentos com paracetamol, 3% (N=4) apresentam PLV ou lactose e 32% (N=47) glúten na lista de excipientes.

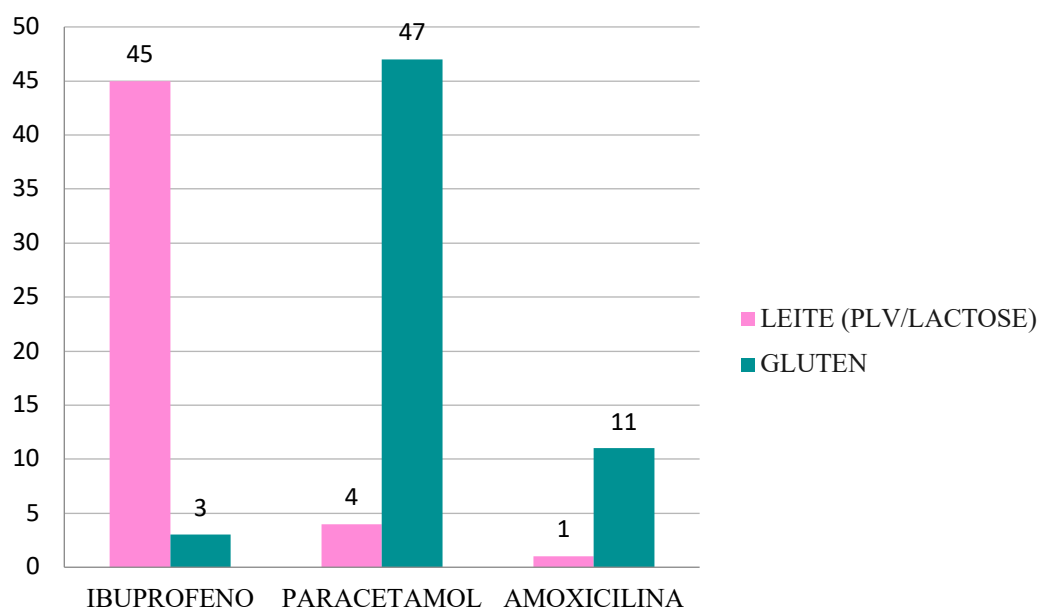


Figura 3 - Prevalências dos derivados do leite (PLV/lactose) e glúten nos RCM estudados

Constatou-se que a presença dos diferentes alergénios varia com a forma farmacêutica e via de administração, sendo mais frequente nas formas farmacêuticas sólidas, particularmente em comprimidos, que nas líquidas, e maior nas formas orais que nas retais, conforme representado nas figuras 4 a 6.

Dos medicamentos contendo amoxicilina NIA, apenas um (1) refere leite (PLV/lactose) como excipiente e encontra-se na forma de suspensão/solução/xarope; com glúten, nove (9) encontram-se na forma de comprimido e apenas dois (2) na forma de suspensão/solução/xarope (Figura 4).

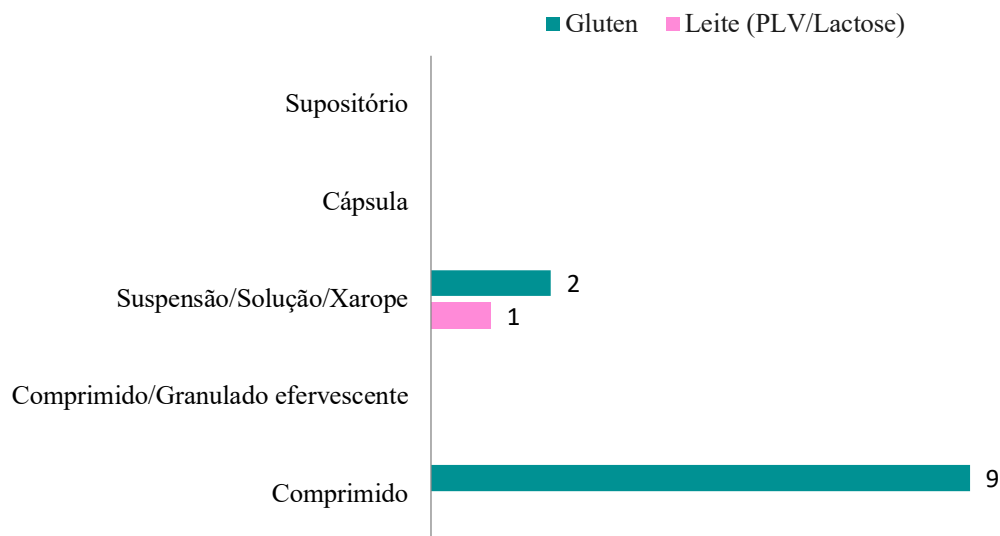


Figura 4-Prevalência da presença de excipientes derivados do leite (PLV/lactose) e glúten de acordo com a forma farmacêutica dos medicamentos com amoxicilina

No caso do ibuprofeno, dos 45 medicamentos que referem a presença de leite (PLV/lactose) apenas um (1) se encontra na forma de suspensão/solução/xarope, e todos os restantes apresentam-se na forma de comprimido. O mesmo acontece nos medicamentos que referem a presença de glúten, em que apenas um (1) medicamento corresponde a suspensão/solução/xarope, e os restantes dois medicamentos contendo este excipiente apresentam-se na forma de comprimido (Figura 5).

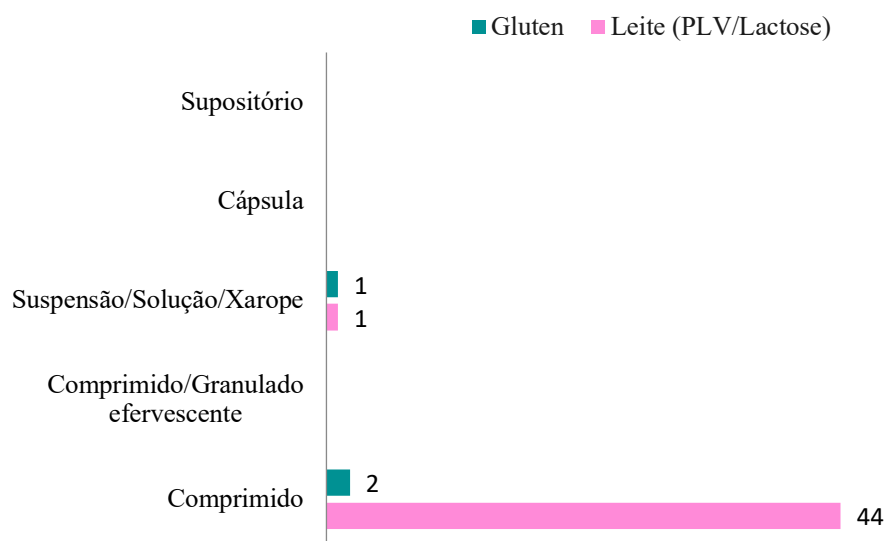


Figura 5-Prevalência da presença de excipientes derivados do leite (PLV/lactose) e glúten de acordo com a forma farmacêutica dos medicamentos com ibuprofeno

No caso do paracetamol (Figura 6), dos 47 medicamentos considerados NIA, apenas quatro (4) referem PLV ou lactose, sendo todos eles encontrados na forma de comprimido/granulado efervescentes. Relativamente à presença de glúten, 45 medicamentos são comercializados sob a forma de comprimido, um (1) na forma de comprimido/granulado efervescente e um (1) na forma de suspensão/xarope.

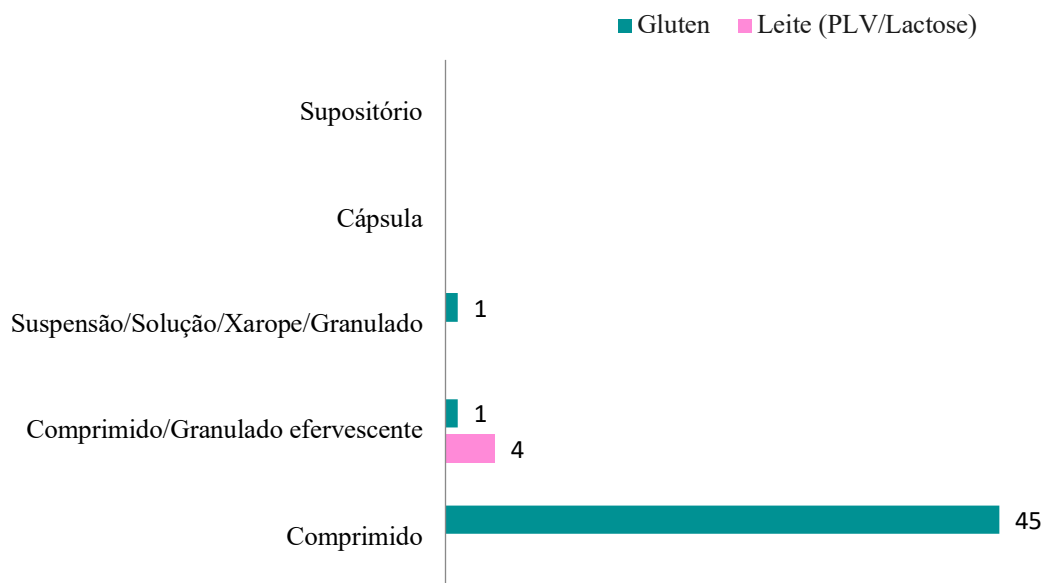


Figura 6- Prevalência da presença de excipientes derivados do leite (PLV/lactose) e glúten de acordo com a forma farmacêutica dos medicamentos com paracetamol

Relativamente aos medicamentos que referem a presença de alguma forma de lactose ou PLV, os RCM apresentavam diversas denominações (Figura 7):

- “lactose mono-hidratada” (72%, N=36);
- “lactose anida” (12%, N=6)
- “lactose” (16%, N=8).

É importante referir que a presença de derivados de leite é sempre pela lactose sendo que não há nenhuma referência de PLV nos RCM dos medicamentos estudados.

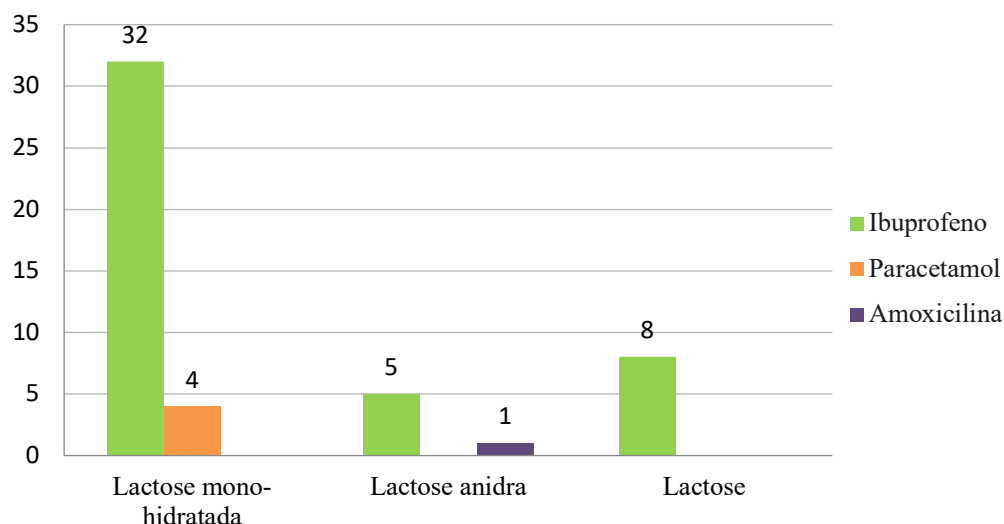


Figura 7-Denominações utilizadas para lactose nos RCM dos medicamentos

No caso do glúten, as denominações encontradas nos RCM foram (Figura 8):

- “amido pré-gelatinizado” (72,1%, N=44)
- “carboximetilamido sódico” (16,4%, N=10)
- “amido modificado”, “amido de trigo” e “glicolato de amido sódico” (3,3%, N=2)
- “amido” (1,6%, N=1).

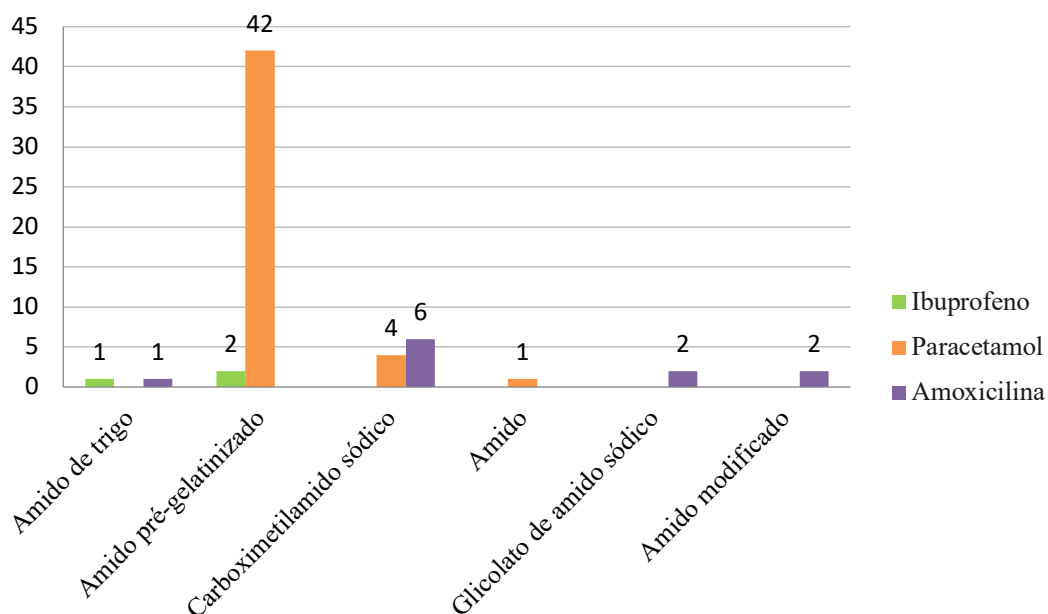


Figura 8 - Denominações utilizadas para glúten nos RCM dos medicamentos

A quantidade de glúten, lactose ou PLV contida nos medicamentos é uma informação relevante visto que o aparecimento de reações adversas pode estar relacionado com a dose.

No caso da amoxicilina, nenhum medicamento NIA contém no RCM referência à quantidade do excipiente; nos medicamentos com ibuprofeno, cerca de 85% (N=39) contêm no RCM indicação da quantidade de alergénio e apenas 6% (N=3) dos RCM de medicamentos com paracetamol indica a quantidade de alergénio (figura 9).

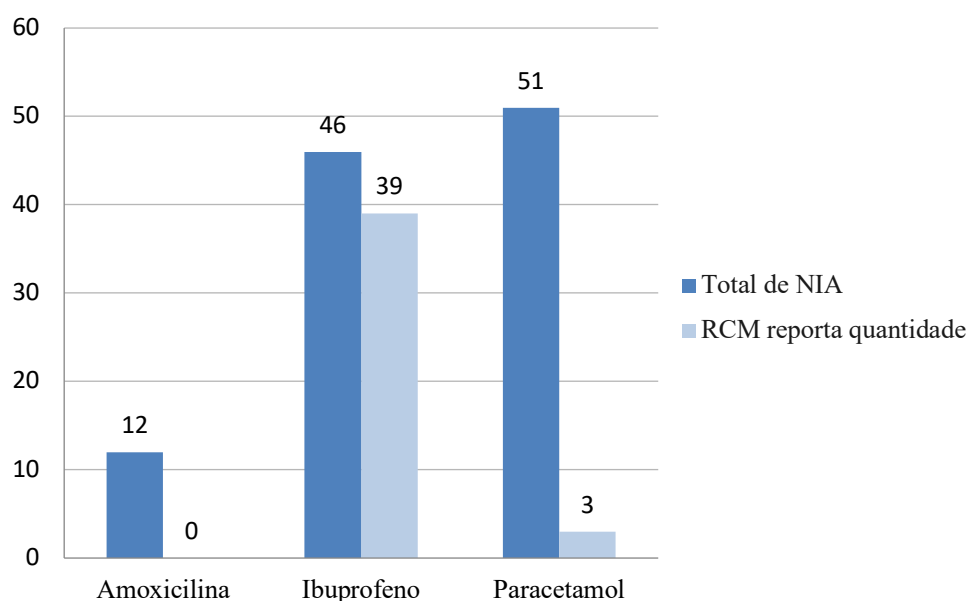


Figura 9– RCM que reportam quantidade de lactose, glúten ou PLV nos medicamentos

Com base no levantamento dos RCM feito no presente estudo, realizado entre fevereiro e junho de 2020, apresenta-se seguidamente uma listagem dos medicamentos NIA concretamente com lactose ou glúten na sua composição.

Esta listagem não dispensa a consulta do RCM original.

Os medicamentos não constantes na presente listagem são os medicamentos em que no RCM não consta a indicação de nenhum dos compostos indicados na tabela 2, no entanto a autora do estudo não pode garantir a isenção de alergénio nesses produtos.

Tabela 3 — Medicamentos de amoxicilina com lactose na lista de excipientes

MEDICAMENTO	ALERGÉNIO
Cipamox, 3000 mg, Pó para suspensão oral	Lactose anidra

Tabela 4- Medicamentos de ibuprofeno com lactose na lista de excipientes

MEDICAMENTO	ALERGÊNIO
Brufen, 400 mg, comprimidos revestidos por película	Lactose mono-hidratada
Brufen, 600 mg, comprimidos revestidos por película	Lactose mono-hidratada
Brufen, 200 mg, comprimidos revestidos por película	Lactose mono-hidratada
Holuren , 400 mg, Comprimido revestido por película	Lactose anidra
Ibuprofeno Algik, 400 mg, Comprimido revestido por película	Lactose
Ibuprofeno Algik, 600 mg, Comprimido revestido por película	Lactose
ibuprofeno Azevedos, 400 mg, Comprimido revestido por película	Lactose anidra
Ibuprofeno Azevedos, 600 mg, Comprimido revestido por película	Lactose anidra
Ibuprofeno Betude, 200 mg, Comprimido revestido por película	Lactose mono-hidratada
Ibuprofeno Betude, 400 mg, Comprimido revestido por película	Lactose mono-hidratada
Ibuprofeno Betude, 600 mg, Comprimido revestido por película	Lactose mono-hidratada
Ibuprofeno Ciclum, 400 mg, Comprimido revestido por película	Lactose
Ibuprofeno Ciclum, 600mg, Comprimido revestido por película	Lactose
Ibuprofeno Cinfa, 400 mg, Comprimido revestido por película	Lactose mono-hidratada
Ibuprofeno Cinfa, 600 mg, Comprimido revestido por película	Lactose mono-hidratada
Ibuprofeno Codramol, 400 mg, Comprimido revestido por película	Lactose mono-hidratada
Ibuprofeno Codramol, 600 mg, Comprimido revestido por película	Lactose
Ibuprofeno Farmalider, 200 mg, Comprimido revestido por película	Lactose mono-hidratada
Ibuprofeno Generis, 200 mg, Comprimido revestido	Lactose mono-hidratada
Ibuprofeno Generis, 400 mg, Comprimido revestido por película	Lactose mono-hidratada
Ibuprofeno Generis, 600 mg, Comprimido revestido	Lactose mono-hidratada
Ibuprofeno Labesfal, 600 mg, Comprimido revestido por película	Lactose mono-hidratada
Ibuprofeno Mylan, 400 mg, Comprimido revestido por película	Lactose mono-hidratada
Ibuprofeno Mylan, 600 mg, Comprimido revestido por película	Lactose mono-hidratada
Ibuprofeno Neforan, 200 mg, Comprimido revestido por película	Lactose mono-hidratada
Ibuprofeno Pharmakem, 600 mg, Granulado efervescente	Lactose
Ibuprofeno Poindol, 400 mg, Comprimido revestido por película	Lactose mono-hidratada
Ibuprofeno Poindol, 600 mg, Comprimido revestido por película	Lactose
Ibuprofeno Sandoz, 200 mg, Comprimido revestido por película	Lactose mono-hidratada
Ibuprofeno Sandoz, 400 mg, Comprimido revestido por película	Lactose mono-hidratada
Ibuprofeno Sandoz, 600 mg, Comprimido revestido por película	Lactose mono-hidratada
Ibuprofeno Tolife, 400 mg, Comprimido revestido por película	Lactose mono-hidratada
Ibuprofeno Tolife, 600 mg, Comprimido revestido por película	Lactose mono-hidratada
Ibuprofeno Wellsmed, 200 mg, Comprimido revestido por película	Lactose mono-hidratada
Ib-u-ron, 400 mg, Comprimido revestido por película	Lactose anidra
Ib-u-ron, 600 mg, Comprimido revestido por película	Lactose
Los-u-fen, 200 mg, Comprimido revestido por película	Lactose mono-hidratada
Los-u-fen, 400 mg, Comprimido revestido por película	Lactose mono-hidratada
Los-u-fen, 600 mg, Comprimido revestido por película	Lactose mono-hidratada
Diltix, 200 mg, Comprimido revestido por película	Lactose mono-hidratada
Ibuprofeno Aristo, 400 mg, Comprimido revestido por película	Lactose mono-hidratada
Ibuprofeno Aristo, 600 mg, Comprimido revestido por película	Lactose mono-hidratada
Ozonol, 200 mg, Comprimido revestido	Lactose anidra
Tricalma, 200 mg, Comprimido revestido	Lactose mono-hidratada
Tricalma EF, 400 mg, Comprimido revestido por película	Lactose mono-hidratada

Tabela 5– Medicamentos de paracetamol com lactose na lista de excipientes

MEDICAMENTO	ALERGÊNIO
Codoforme, 1000mg, Comprimido efervescente	Lactose mono-hidratada
Codoforme, 500mg, Comprimido efervescente	Lactose mono-hidratada
Lisopan 1000, 1000mg, Comprimido efervescente	Lactose mono-hidratada
Lisopan 500, 500mg, Comprimido efervescente	Lactose mono-hidratada

Tabela 6– Medicamentos de amoxicilina com glúten na lista de excipientes

MEDICAMENTOS	ALERGÊNIO
Amoxicilina Generis, 1000mg, Comprimido	Amido de trigo
Amoxicilina + Ácido Clavulânico Aurobindo, 400mg/5ml + 57mg/5ml, Pó para suspensão oral	Amido modificado
Amoxicilina + Ácido Clavulânico Generis Phar, 400mg/5ml + 57mg/5ml, Pó para suspensão oral	Amido modificado
Augmentin Duo, 875mg + 125mg, Comprimido revestido por película	Carboximetilamido sódico
Betamox Plus, 875mg + 125mg, Comprimido revestido	Carboximetilamido sódico
Clavamox 500, 500mg + 125mg, Comprimidos revestidos por película	Carboximetilamido sódico
Clavamox DT, 875mg + 125mg, Comprimido revestido por película	Carboximetilamido sódico
Fedroxx, 500mg + 125mg, Comprimido revestido por película	Amido glicolato de sódio
Noprilam, 500mg + 125mg, Comprimido revestido por película	Carboximetilamido sódico
Noprilam DT, 875mg + 125mg, Comprimido revestido por película	Carboximetilamido sódico
Zacivon, 875mg + 125mg, Comprimido revestido por película	Glicolato de amido sódico

Tabela 7– Medicamentos de ibuprofeno com glúten na lista de excipientes

MEDICAMENTOS	ALERGÊNIO
Ibuprofeno Aristo, 400mg, Comprimido revestido por película	Amido pré-gelatinizado
Ibuprofeno Aristo, 600mg, Comprimido revestido por película	Amido pré-gelatinizado
Nurofen Laranja, 40mg/ml, Suspensão oral	Amido de trigo

Tabela 8– Medicamentos de paracetamol com glúten na lista de excipientes

MEDICAMENTOS	ALERGÊNIO
Ben-U-Ron, 650mg, Comprimido	Carboximetilamido sódico
Holdofeb, 500mg, Comprimido	Amido pré-gelatinizado
Naipol, 1000mg, Comprimido revestido por película	Amido pré-gelatinizado
Naipol, 500mg, Comprimido revestido por película	Amido pré-gelatinizado
Neogrip, 500mg, Comprimido	Carboximetilamido sódico
Nuridol, 500mg, Comprimido	Amido pré-gelatinizado
Pacimol, 500mg, Comprimido	Amido pré-gelatinizado
Padolieve, 1000mg, Comprimido revestido por película	Amido pré-gelatinizado
Padolieve, 500mg, Comprimido revestido por película	Amido pré-gelatinizado
Panadol, 1000mg, Comprimido efervescente	Amido pré-gelatinizado
Panadol, 500mg, Comprimido revestido por película	Amido pré-gelatinizado
Panasorbe, 500mg, Comprimido	Amido
Paracetamol Accel, 1000mg, Comprimido	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol Accel, 500mg, Comprimido	Carboximetilamido sódico
Paracetamol APceuticals, 500mg, Comprimido	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol Azevedos, 1000mg, Comprimido	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol Azevedos, 500mg, Comprimido	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol Bakuk, 500mg, Comprimido	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol Basi, 500mg, Comprimido	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol Bluepharma, 500mg, Comprimido	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol Dinepar, 500mg, Comprimido	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol Farmalider, 500mg, Granulado orodispersível	Carboximetilamido sódico
Paracetamol Farnoz, 1000mg, Comprimido	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol Farnoz, 500mg, Comprimido	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol Fuzix, 1000mg, Comprimido	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol Generic Specialty Pharma, 1000mg, Comprimido revestido por película	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol Generic Specialty Pharma, 500mg, Comprimido revestido por película	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol Generis, 1000mg, Comprimido	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol Generis 500mg Comprimidos, 500mg, Comprimidos	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol GP, 1000mg, Comprimido	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol Labesfal, 1000mg, Comprimido	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol Medinfar, 1000mg, Comprimido	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol Nawal, 1000mg, Comprimido	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol Nideran, 500mg, Comprimido	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol Pentaforma, 1000mg, Comprimido	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol Pentaforma, 500mg, Comprimido	Amido pré-gelatinizado
Panadol, 1000mg, Comprimido revestido	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol Repelm, 1000mg, Comprimido revestido por película	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol Repelm, 500mg, Comprimido revestido por película	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol Stelma, 500mg, Comprimido	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol Tolife, 1000mg, Comprimido	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol Wellsmed, 500mg, Comprimido	Amido pré-gelatinizado
Paralgam, 1000mg, Comprimido revestido por película	Amido pré-gelatinizado
Paralgam, 500mg, Comprimido revestido por película	Amido pré-gelatinizado
Paramolan, 500mg, Comprimido	Amido pré-gelatinizado
Revefon, 1000mg, Comprimido revestido por película	Amido pré-gelatinizado
Revefon, 500mg, Comprimido revestido por película	Amido pré-gelatinizado

III.2.Discussão

Quando o profissional de saúde se depara com um paciente que tenha alguma alergia alimentar ou intolerância deve ter em conta que os medicamentos que prescreve podem ter algum excipiente que seja responsável por efeitos adversos relacionados com estas condições (Cruz et al., 2015), visto que os excipientes podem perfazer até 90% do volume total de um medicamento (Abrantes et al., 2016; Page & Etherton-Beer, 2018).

Os pacientes com alergias/intolerâncias podem correr o risco de não-adesão à terapêutica: por um lado devido ao desconhecimento acerca do conteúdo em alergénios nos medicamentos, atribuindo erradamente a culpa ao princípio ativo; e por outro devido à dificuldade com que se deparam em determinar se um produto farmacêutico é ou não isento de alergénio (Reker et al., 2019), preferindo não tomar a medicação do que ingerir alergénio (Rubal-Peace & Sepp, 2018; FDA, 2017) e complicar o seu estado de saúde ou desenvolver reações adversas (Cruz et al., 2015). Desta forma, é essencial para a prevenção de reações adversas que não só a rotulagem dos alimentos seja adequada, mas também a dos medicamentos (Santalha et al., 2018).

Geralmente, a lista de excipientes de um medicamento está disponível para os consumidores em plataformas online ou nos folhetos informativos dos medicamentos (Page & Etherton-Beer, 2018). Em Portugal, é no RCM que o médico-dentista, médico ou farmacêutico podem ter acesso à listagem completa de excipientes de cada medicamento, apesar deste método ter algumas limitações (Cruz et al., 2015).

O presente trabalho constatou que nem sempre a informação constante no RCM é explícita relativamente à origem dos excipientes e as fontes potenciais de determinado alergénio nem sempre são facilmente reconhecíveis pelos profissionais de saúde, tal como relatado por King (2013). Assim, contactar o fabricante é o melhor método para verificar se um medicamento está livre de glúten (Cruz et al., 2015) ou outro alergénio.

No caso do amido, que pode ser uma fonte de glúten, este pode ter origem em diversas fontes como o milho, a batata ou o trigo, entre outros. Outros termos comuns utilizados são “amido pré-gelatinizado” e “amido de glicolato de sódio” que podem ter como origem o trigo, o milho, a batata ou o arroz, que apesar de serem quimicamente processados podem conter glúten remanescente. No caso de o amido ser listado como “amido de milho” ou “amido (milho)” podemos assumir que o medicamento é livre de glúten. No entanto se apenas constar “amido” a única forma de se obter informação acerca da existência ou não de glúten no produto é contactando o fabricante. No entanto os fabricantes podem não realizar testes aos seus produtos para determinar se contêm glúten, pelo que este método de contactar o fabricante tem também as suas limitações (Rubal-Peace & Sepp, 2018).

Outro exemplo são os dextranos, dextrose, dextrato, dextrinas e maltodextrina. Os dextranos e a dextrose são, normalmente derivados de grãos isentos de glúten (Rubal-Peace & Sepp, 2018). Segundo a *Celiac Disease Foundation*, mesmo que a dextrose seja derivada do trigo esta é altamente processada durante o seu fabrico pelo que se pode considerar isenta de glúten. A maltodextrina é derivada do milho pelo que não contém glúten (Celiac Disease Foundation, 2016).

No caso do dextrato e das dextrinas, estes componentes podem ser derivados do trigo pelo que, se não especificar a fonte, deve-se confirmar a sua origem com o fabricante (Rubal-Peace & Sepp, 2018; Cruz et al., 2015).

Existe ainda a possibilidade de alguns excipientes poderem sofrer contaminação cruzada no seu processo de fabrico ou transporte do produto (Dennis et al., 2018), facto que nem sempre consegue ser confirmado pelos fabricantes (Cruz et al., 2015). A lactose utilizada como excipiente pode sofrer contaminação cruzada com PLV (Caglayan-Sozmen et al., 2019). Apesar da prevalência das reações alérgicas a este alergénio quando contido em medicamentos ser baixa, está a aumentar (Santoro et al., 2019) e podem ser severas (Barbaud, 2014). Assim, seria importante informar os pacientes alérgicos do conteúdo em lactose de forma a prevenir reações de hipersensibilidade (Caglayan-Sozmen et al., 2019).

A indicação do conteúdo quantitativo dos excipientes também é uma informação relevante. A ingestão de doses tão pequenas como 30 a 50 mg de glúten pode provocar reações adversas em doentes celíacos (King, 2013; Mangione et al., 2011; Al-Toma et al., 2019). Por outro lado, estudos mostraram que alterações na mucosa intestinal apenas ocorrem a partir das 100 mg e que a ingestão até 10 mg é improvável que provoque alterações histológicas. Assim, é possível estabelecer um intervalo de segurança entre 10 e 100 mg de glúten (Al-Toma et al., 2019; Page & Etherton-Beer, 2018).

No caso da lactose, Da Silva, Dekker e Page referem que indivíduos intolerantes à lactose não desenvolvem sintomas com a ingestão de até 12 gramas de lactose (Page & Etherton-Beer, 2018; Da Silva et al., 2019; Dekker et al., 2019). No entanto Fassio diz que a maioria dos pacientes intolerantes à lactose conseguem tolerar até 5 g de lactose sem apresentar sintomas (Fassio et al., 2019). Por outro lado, Reker refere que apenas 200 mg de lactose podem afetar indivíduos intolerantes e que os comprimidos e cápsulas podem conter até 600 mg de lactose (Reker et al., 2019).

Esta informação permite também aos profissionais de saúde contabilizar a quantidade de excipientes alergénicos que o paciente poderá estar a ingerir de acordo com a medicação do paciente e, assim, prever potenciais implicações dos seus protocolos (Reker et al., 2019).

No entanto o conteúdo quantitativo dos excipientes em comprimidos e cápsulas muitas vezes não é reportada pelos fabricantes pelo que a informação nem sempre é acessível aos pacientes e profissionais de saúde (Reker et al., 2019; Meyers, 2019). Neste trabalho que, tal como reportado na literatura, a maioria dos RCM não indica a quantidade dos excipientes.

Os medicamentos podem sofrer alterações nos processos de fabrico e nos produtos que utilizam como excipientes (King, 2013), pelo que, quando são publicitados com avisos como “nova formulação” ou “novo e melhorado”, será prudente rever se o medicamento continua livre de alergénio.

O Centro de Informação de Fármacos da Universidade de Kansas publicou uma lista com informação acerca do conteúdo em glúten dos 200 medicamentos mais utilizados pela população americana, contactando os fabricantes (King, 2013). O presente trabalho teve como objetivo criar uma listagem semelhante, mas com informação contida apenas no RCM dos medicamentos mais utilizados pelos médicos-dentistas e procurando

PLV/lactose além do glúten. Desta forma, os profissionais de saúde poderão usufruir de um bom ponto de partida quando procuram estes alergénios nos medicamentos.

Idealmente, todos os medicamentos deveriam ser isentos de glúten, lactose, proteína do leite de vaca, entre outros alergénios conhecidos, recorrendo às inúmeras alternativas que podem ser utilizadas como excipientes durante a formulação dos produtos farmacêuticos (Shah et al., 2017), devendo os fabricantes considerar o impacto que estas alterações nas fontes dos ingredientes poderá ter na vida dos pacientes (FDA, 2017). O número de excipientes deve ser reduzido para o mínimo necessário de forma a simplificar as formulações (Abrantes et al., 2016).

Para além das alergias e intolerâncias alimentares que condicionam as escolhas alimentares e medicamentosas, existirem também outros fatores, como opções ideológicas, cultura, religião, preferências pessoais, etc, que levam muitos indivíduos a optar por não consumir, por exemplo, produtos de origem animal. Por exemplo, indivíduos veganos não consomem produtos de origem animal, como o leite, que é utilizado para obter lactose. Os consumidores e os profissionais de saúde muitas vezes não dispõem de informação acerca do conteúdo em produtos animais nos medicamentos e suplementos alimentares (Tatham & Patel, 2014; Costa et al., 2020). No Reino Unido, cerca de 1/3 dos medicamentos mais comuns contêm produtos animais e apenas 1/4 indicam a ausência de excipientes de origem animal (Page & Etherton-Beer, 2018).

Todas estas situações poderão ser evitadas com algumas estratégias, nomeadamente com rótulos mais explícitos e informação mais clara e detalhada (Rubal-Peace & Sepp, 2018). Diversos autores referem como possível medida a adotar a utilização de avisos nas embalagens exteriores (Keith, 2013; Tatham & Patel, 2014). acerca do seu conteúdo em glúten, lactose ou outro produto alergénico.

Shah e colaboradores (2017) sugerem que nos medicamentos isentos de glúten, sejam implementadas *guidelines* que assegurem que a contaminação com glúten é evitada na formulação do produto, caso algum ingrediente suscetível seja utilizado, o que poderá criar um incentivo aos fabricantes para formularem ou reformularem os seus produtos de forma a não conterem estes ingredientes. É ainda aconselhado que os fabricantes

providenciem informação precisa acerca das fontes dos ingredientes dos seus produtos de forma a responder às questões do público e dos profissionais de saúde (FDA, 2017).

IV. CONCLUSÕES

Pacientes com alergias ou intolerâncias alimentares necessitam evitar todos os alimentos, bebidas, vitaminas, suplementos e medicamentos que contenham estes alergénios, sob o risco de desencadear reações alérgicas graves, inclusivamente fatais. Nos medicamentos, estes componentes podem estar presentes como excipientes e, apesar das reações adversas a excipientes serem consideradas raras, a presença destes alergénios num medicamento, mesmo em quantidades vestigiais, pode desencadear reações graves em pacientes alérgicos.

O médico dentista depara-se diariamente com situações em que é necessário prescrever medicamentos, sendo os mais comuns os utilizados para o controlo da dor, inflamação e infeção, sendo os grupos farmacoterapêuticos mais utilizados os analgésicos, os anti-inflamatórios e os antibióticos. Os princípios ativos mais comuns são o ibuprofeno, paracetamol e amoxicilina. Este estudo revelou uma elevada prevalência de glúten ou lactose na formulação destes medicamentos.

Assim, dispondo desta informação detalhada, o médico-dentista poderá ter um papel importante na prescrição segura e adesão à terapêutica dos pacientes com alergias e intolerâncias alimentares, utilizando a informação disponível para minimizar os riscos para o paciente.

Assim, em pacientes com alergias alimentares, como ao glúten, lactose e proteína do leite de vaca, é imprescindível que o médico prescriptor faça a leitura das informações do medicamento, especificamente a listagem completa dos excipientes. No caso da listagem dos excipientes nos RCM não ser explícita sobre o conteúdo em alergénios, poderá contactar-se o laboratório farmacêutico ou o fabricante, caso existam dúvidas.

Face ao risco que a presença destes alergénios coloca à saúde dos seus consumidores e atendendo, quer ao aumento da prevalência de pacientes com alergias e intolerâncias alimentares, e à dificuldade dos profissionais de saúde acederem de uma forma rápida e inequívoca à composição dos medicamentos, considero que a possibilidade de pesquisa por excipiente na base de dados do INFOMED, que até à data não dispõe deste recurso, aumentaria a segurança na prescrição por parte dos médicos e médicos dentistas.

Outra sugestão resultante deste trabalho, é a inserção de avisos na embalagem exterior dos medicamentos, a indicar a ausência de determinados alergénios (como o glúten e o leite) seria altamente benéfico para os pacientes alérgicos, à semelhança do que já ocorre nos produtos alimentares.

V. BIBLIOGRAFIA

- Aalberse, R., Akkerdaas, J. & van Ree, R. (2001). Cross-reactivity of IgE antibodies to allergens. *Allergy*. 56, 478-490. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2001.056006478.x>
- Abrantes, C., Duarte D. & Reis, C. (2016). An overview of Pharmaceutical Excipients: Safe or Not Safe? *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 105 (7), 2019-2026. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.03.019>
- Al-Toma, A., Volta, U., Auricchio, R., Castillejo, G; Sanders, D., Cellier, C., Mulder, C. & Lundin, K. (2019). European Society for Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterology Journal*. 7 (5), 583-613. <https://doi.org/10.1177/2050640619844125>
- Barbaud, A. (2014). Place of Excipients in Systemic Drug Allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 34(3), 671-679. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2014.04.006>
- Benito-Garcia, F., Couto, S., Gaspar, A., Piedade, S. & Morais-Almeira, M. (2019). Anafilaxia a proteínas do leite de cabra após indução de tolerância oral específica ao leite de vaca. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*. 27 (2), 151-155. <http://dx.doi.org/10.32932/rpia.2019.07.012>
- Caglayan-Sozmen, S., Santoro, A., Cipriani, F., Mastroilli, C., Ricci, G. & Caffarelli, C. (2019). Hazardous Medications in Children with Egg, Red Meat, Fish, and Cow's Milk Allergy. *Medicina*. 55(8), 1-12. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.3390/medicina55080501>
- Celiac Disease Foundation. (2016). Gluten-Free 101: What You Need to Know. Disponível em <https://celiac.org/about-the-foundation/featured-news/2016/01/gluten-free-101-need-know/>
- Coscia, A., Regul, J. & Agents, H. (2012). Cow's milk proteins in human milk. *Journal of biologic regulators and homeostatic agents*. 26(3), 39-42.
- Costa, I., Torres, E., Auxtero, M. & Figueiredo, A. (2020). “(Des)Conhecimento da presença de produtos de origem animal em Suplementos Alimentares”. XIX Congresso de Nutrição e Alimentação 9-10 setembro 2020. Lisboa, Centro de Congressos de Lisboa.
- Costa, R. (2017). Portugal é um dos países onde se prescrevem mais antibióticos. *Saúde Oral*. <https://www.saudeoral.pt/medicos-dentistas/portugal-um-dos-paises-prescrevem-antibioticos/>
- Cruz, J., Cocchio, C., Lai, P. & Hermes-DeSantis, E. (2015). Gluten content of medications. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 72, 54-60.

Da Silva, P., Oliveira, V. & Perin, L. (2019). Cow's Milk Protein Allergy and Lactose Intolerance. In Nero, L. & Carvalho, A (Eds.), *Raw Milk* (pp. 295-309). San Diego, CA: Elsevier Inc.

Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto. Diário da República: Série I, Nº167. [Acedido a 25 de Maio de 2020]. Disponível na Internet: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-E_DL_176_2006_12ALT/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f

Dekker, P., Koenders, D. & Bruins, M. (2019). Lactose-free dairy products: Market developments, production, nutrition and health benefits. *Nutrients*. 11(3), 1-14. <https://dx.doi.org/10.3390/nu11030551>

Dennis, M. & Lee, A. (2018). Nutritional Considerations of the Gluten-Free Diet. *Gastroenterology Clinics of North America*. 48(1), 53-72. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.09.002>

Devulapalli, C. (2020). Non-coeliac gluten sensitivity in children. *Tidsskrift den Norske Legeforening*. 140(2). <https://doi.org/10.4045/tidsskr.19.0777>

Drug and Therapeutics Bulletin. Medicines, excipients, and dietary intolerances. *BMJ*. 2017;358:j3468. Published 2017 Aug 21. doi:10.1136/bmj.j3468

European Medicines Agency. (2019). Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use'. EMA/CHMP/302620/2017 Ver 1, 22 November 2019. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human_en.pdf

Fassio, F. Facioni, M. & Guagnini, F. (2019): Lactose Maldigestion, Malabsorption, and Intolerance: A Comprehensive Review with a Focus on Current Management and Future Perspectives. *Nutrients*. 10, 1-12. <https://doi.org/10.3390/nu10111599>

Ferreira, S., Pinto, M., Carvalho, P., Gonçalves, J., Lima, R. & Pereira, F. (2014). Alergia às proteínas do leite de vaca com manifestações gastrointestinais. *Nascer e Crescer*. 23(2), 72-79.

Food and Drug Administration. (2017). Gluten in Drug Products and Associated Labeling Recommendations. Disponível em <https://www.fda.gov/media/116958/download>

Gupta, M., Cox, A., Nowak-Wegrzyn, A. & Wang, J. (2017). Diagnosis of Food Allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 38(1), 39-52. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2017.09.004>

Gupta, R., Warren, C., Smith, B., Jiang, J., Blumenstock, J., Davis, M., Schleimer, R. & Nadeau, K. (2019). Prevalence and Severity of Food Allergies Among US Adults. *JAMA Network Open*. 2(1) :e185630. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.5630>

- Hall, S., Shaoul, R. & Day, A. The Contribution of Non-Food-Based Exposure to Gluten on the Management of Coeliac Disease. *Gastrointestinal disorders*. 2(2), 140-143. <https://doi.org/10.3390/gidisord2020014>
- Hlywiak, K. (2008). Hidden Sources of Gluten. *Practical Gastroenterology*. 32(9), 27-39.
- Keith, J. (2020). Lactose Intolerance and Milk Protein Allergy. *Current Treatment Options in Gastroenterology*. 18(1), 1-14. <https://doi.org/10.1007/s11938-019-00265-y>
- Kelso, J. (2014). Potencial food allergens in medications. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 133(6), 1509-1518. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.03.011>
- King, A. (2013). Gluten Content of the Top 200 Medications: Follow-Up to the Influence of Gluten on a Patient's Medication. *Hospital Pharmacy*. 48(9), 736-743. <https://dx.doi.org/10.1310/hpj4809-736>
- Mangione, R. Patel, P., Shin, E. & Fiebert, J. (2011). Determining the gluten content of nonprescription drugs: Information for patients with celiac disease. *Journal of the American Pharmacists Association*. 51(6), 734-737. <https://doi.org/10.1331/japha.2011.10137>
- Manuyakorn, W. & Tanpowpong, P. (2018). Cow milk protein and other common food allergies and intolerances. *Paediatrics and International Child Health*. 39(1), 32-40. <https://doi.org/10.1080/20469047.2018.1490099>
- Messina, M. & Venter, C. (2020). Recent Surveys on Food Allergy Prevalence. *Nutrition Today*. 55(1), 22-29. <https://doi.org/10.1097/NT.0000000000000389>
- Meyers, R. (2019). A Wish List for Drug Development in Pediatrics. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 109(2), 939-943. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.10.029>
- Moore, P., Ziegler, K., Lipman, R., Aminoshariae, A., Carrasco-Labra, A. & Mariotti, A. (2018). Benefits and harms associated with analgesic medications used in the management of acute dental pain. An Overview of systemic reviews. *Journal of the American Dental Association*. 149(4), 256-265. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2018.02.012>
- Nowak-Wegrzyn, A., Assa'ad, A., Bahna, S., Bock, A., Sicherer, S. & Teuber, S. (2009). Work Group report: Oral food challenge testing. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 123(6 Suppl):S365-83. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.03.042>
- Oliveira, S. (2018). Intolerância à Lactose e Persistência da Lactase (Trabalho complementar apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Licenciada em Ciências da Nutrição, Porto, Portugal). <https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/7363>

Padoin, K., Comarella, L. & Solda, C. (2018). Medicamentos comumente prescritos na odontologia e suas principais interações medicamentosas: revisão de literatura. *Journal of Oral Investigations*. 7(1), 62-76. <https://doi.org/10.18256/2238-510X.2018.v7i1.2014>

Page, A. & Etherton-Beer, C. (2018). Choosing a medication brand: Excipients, food intolerance and prescribing in older people. *Maturitas*. 107(2018), 103-109. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.11.001>

Patel, H. & Pharm, M. (2018). Importance of Pharmacology in Dentistry. *News Medical Life Sciences*. Disponível em: <https://www.news-medical.net/health/Importance-of-Pharmacology-in-Dentistry.aspx>

Plogsted, S. (2007). Medications and Celiac Disease – Tips from a Pharmacist. *Practical Gastroenterology*. 31(1), 38-64.

Radlovic, N., Lekovic, Z., Radlovic, V., Simic, D., Ristic, D & Vuletic, B. (2016). Food allergy in children. *Srpki Arhiv za Celokupno Lekarstvo*. 144(1-2), 99-103. <https://doi.org/10.2298/SARH1602099R>

Reker, D., Blum, S., Steiger, C., Anger, K., Sommer, J., Fanikos, J. & Traverso, G. (2019). “Inactive” ingredients in oral medications. *Science Translational Medicine*. 11(483), 1-7. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau6753>

Rubal-Peace, G. & Sepp, C. (2018). Addressing Barriers for Patients with Celiac Disease When Assessing for Gluten in Medications. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 118(8), 1365-1369. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2018.03.022>

Santalha, M., Correia, F., Costa, A., Macedo, L., Alendouro, P. & Matos, A. (2018). Alergia alimentar em idade pediátrica. *Nascer e Crescer*. Vol. XXII (2), 75-79.

Santoro, A., Andreozzi, L., Ricci, G., Mastroiilli, C. & Caffarelli, C. (2019). Allergic reactions to cow's milk proteins in medications in childhood. *Acta Biomedica*. 90(8), 91-93. <https://dx.doi.org/10.23750/abm.v90i3-S.8169>

Shah, A., Serajuddin, A. & Mangione, R. (2017). Making All Medications Gluten Free. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 107(5), 1263-1268. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.12.021>

Sharma, N., Bhatia, S., Chunduri, V. Kaur, S., Sharma, S., Kapoor, P. Kumari, A. & Garg, M. (2020). Pathogenesis of Celiac Disease and Other Gluten Related Disorders in Wheat and Strategies for Mitigating Them. *Frontiers in Nutrition*. 7(6), 1-26. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00006>

Sicherer, S. & Sampson, H. (2017). Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 141(1), 41-58. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.003>

Tatham, K. & Patel, K. (2014). Suitability of common drugs for patients who avoid animal products. *The British Medical Journal*. 348, 1-6. <https://doi.org/10.1136/bmj.g401>

Voelker, R. (2019). Nearly all medications contain potentially allergenic inactive ingredients, Analysis shows. *JAMA*. 321(20), 1961-1962. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.4667>