



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**GLÚTEN E/OU SOJA EM MEDICAMENTOS: LEVANTAMENTO
DA COMPOSIÇÃO**

Trabalho submetido por
Adriana da Piedade Brás
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

março de 2021



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**GLÚTEN E/OU SOJA EM MEDICAMENTOS: LEVANTAMENTO
DA COMPOSIÇÃO**

Trabalho submetido por
Adriana da Piedade Brás
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Alexandra Figueiredo

e coorientador por
Prof. Doutora Isabel Margarida Costa

março de 2021

AGRADECIMENTOS

À minha família, por estar sempre presente e por ser o meu pilar, não só durante este percurso que nem sempre foi fácil, mas também na minha vida. Sem esquecer, todo o esforço que fizeram e por acreditarem sempre em mim. Sem eles nada disto seria possível.

Aos meus amigos, *Os Mesmos de Sempre*, por me acompanharem ao longo destes 5 anos e serem o meu apoio. Por criarmos uma amizade verdadeira, em que a palavra de ordem é a união, onde estamos sempre uns para os outros e onde ninguém é deixado para trás. Por todas as festas, por todos os jantares, por todas as horas/noitadas de estudo e trabalhos, por todos os momentos em aulas/laboratório. Embora tenha ficado por viver aquele momento em palco que tanto ansiámos, as cartoladas e os abraços apertados por dar...É uma amizade para a vida!

À Mariana e ao João, por juntos termos vivido tantos momentos inesquecíveis durante estes anos. Por toda a nossa amizade, cumplicidade e união. Foram, são e continuarão a ser das pessoas mais importantes que tenho ao meu lado. *Os três Mosqueteiros!*

À Maria e à Suse por serem o meu braço direito e o meu braço esquerdo até ao fim. Dois amores muito especiais que se tornaram parte de mim.

À Daniela e à Jéssica por serem mais do que minhas colegas de casa, por ser minhas amigas, companheiras, parceiras, confidentes. Obrigada por todas as memórias infundáveis que criámos. Por todas as gargalhadas, conversas, partilhas...por todos os momentos felizes enquanto vivêmos juntas. Acima de tudo, obrigada por me mostrarem que existem elos que são para sempre.

Ao Tiago, por caminhar ao meu lado neste último ano. Por acreditar em mim e me dar a força necessária para conseguir concluir esta etapa. Foste e és um dos pilares mais importantes. Obrigada pelo teu carinho, apoio e amor.

A todos os amigos que fiz nesta *Muy Nobre Academia*, por terem feito parte dos anos mais felizes da minha vida e terem feito parte deste percurso.

À Professora Doutora Alexandra Figueiredo e à Professora Doutora Isabel Margarida Costa por toda a ajuda e disponibilidade durante a realização deste trabalho.

RESUMO

Introdução: As alergias e as intolerâncias têm vindo a aumentar a sua prevalência em todo o mundo nas últimas décadas.

O trigo e a soja são dos alimentos que dão origem a produtos com maior potencial alergénico. Para além da sua presença na dieta, o glúten e a soja podem estar presentes em outros tipos de produtos, incluindo medicamentos. O consumo de medicamentos com estes alergénios pode desencadear reações alérgicas em indivíduos alérgicos ou reações adversas em caso de intolerância.

Objetivos: Análise da informação que consta no Resumo das Características do Medicamento (RCM) para averiguar a existência de glúten e/ou soja como excipiente em medicamentos comercializados em Portugal.

Materiais e métodos: Com recurso à base de dados nacional de medicamentos de uso humano (INFOMED), foi avaliada a composição em excipientes de medicamentos antibacterianos, antiasmáticos e broncodilatadores, com paracetamol e medicamentos com ácido acetilsalicílico. Os critérios de inclusão utilizados foram: ter autorização de introdução no mercado (AIM) aprovada em Portugal, RCM disponível no INFOMED, estar entre os 165 primeiros medicamentos da listagem do INFOMED.

Resultados: Da análise dos RCM dos 552 medicamentos, foi possível verificar que 64 (11,59%) apresentam glúten na sua composição, 25 (4,53%) contêm soja ou derivados e 7 (1,27%) fazem referência a ambos os alergénios. Observou-se que a prevalência de excipientes com glúten e/ou soja foi maior no grupo dos medicamentos com paracetamol.

Conclusões: Dos medicamentos analisados, 96 (17,39%) contêm declarado no seu RCM excipientes com soja e glúten, podendo induzir reações adversas em doentes alérgicos e/ou intolerantes. Deste modo, torna-se importante que exista um maior conhecimento sobre os excipientes utilizados nas formulações para uma prescrição/aconselhamento seguro.

Palavras-chave: alergia alimentar, glúten, soja, excipiente

ABSTRACT

Introduction: Allergies and intolerances have been increasing in prevalence worldwide in recent decades.

Wheat and soy are among the foods that give rise to products with the greatest allergenic potential. In addition to their presence in the diet, gluten and soy may be present in other types of products, including medications. Consumption of medications containing these allergens can trigger allergic reactions in allergic individuals or adverse reactions in the case of intolerance.

Objectives: To analyze the information contained in the Summary of Product Characteristics (RCM) to determine the existence of gluten and/or soy as excipients in medicines marketed in Portugal.

Materials and methods: Using the National Database of Medicines for Human Use (INFOMED), the excipient composition of antibacterial, antiasthmatic, and bronchodilator medicines with paracetamol and medicines with acetylsalicylic acid was assessed. The inclusion criteria used were: having marketing authorization (AIM) approved in Portugal, RCM available in INFOMED, being among the first 165 drugs in the INFOMED listing.

Results: From the analysis of the RCM of the 552 medications, it was possible to verify that 64 (11,59%) present gluten in their composition, 25 (4,53%) contain soy or derivatives and 7 (1,27%) make reference to both allergens. It was observed that the prevalence of excipients with gluten and/or soy was higher in the group of medications with paracetamol.

Conclusions: Of the drugs analyzed, 96 (17,39%) contained declared excipients with soy and gluten in their RCM, which may induce adverse reactions in allergic and/or intolerant patients. Thus, it is important to have more knowledge about the excipients used in the formulations for a safe prescription/advice.

Keywords: food allergy, gluten, soy, excipient

ÍNDICE GERAL

I.	INTRODUÇÃO	13
1.1.	ALERGIA ALIMENTAR.....	13
1.1.1.	<i>Definição</i>	13
1.1.2.	<i>Prevalência</i>	15
1.1.3.	<i>Manifestações clínicas</i>	17
1.1.4.	<i>Tratamento</i>	20
1.2.	INTOLERÂNCIA ALIMENTAR	23
1.2.1.	<i>Definição</i>	23
1.2.2.	<i>Prevalência</i>	25
1.2.3.	<i>Manifestações clínicas</i>	25
1.2.4.	<i>Tratamento</i>	26
1.3.	ALERGÉNIOS	27
1.3.1.	<i>Glúten</i>	27
1.3.1.1.	<i>Etiologia</i>	27
1.3.1.2.	<i>Perturbações relacionadas com o glúten</i>	29
1.3.1.3.	<i>Abordagem não farmacológica</i>	33
1.3.2.	<i>Alergia à soja</i>	34
1.3.2.1.	<i>Etiologia</i>	34
1.3.2.2.	<i>Manifestações Clínicas</i>	36
1.3.2.3.	<i>Abordagem não farmacológica</i>	37
1.4.	FÁRMACOS COMO FONTE DE ALERGIA	37
1.4.1.	<i>Excipientes com glúten e soja</i>	37
1.4.2.	<i>Rotulagem</i>	40
II.	OBJETIVOS DO ESTUDO	45
III.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	47
IV.	RESULTADOS	51
1.5.	PESQUISA EM MEDICAMENTOS COM PARACETAMOL.....	53
1.6.	PESQUISA EM ANTIBACTERIANOS	55
1.7.	PESQUISA EM ANTIASMÁTICOS E BRONCODILATADORES.....	57
1.8.	PESQUISA EM MEDICAMENTOS COM AAS	58
1.9.	DISCUSSÃO DE RESULTADOS	63

V. CONCLUSÃO	65
VI. BIBLIOGRAFIA	67
VII. ANEXOS	

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Exemplo de teste cutâneo	14
Figura 2- Diferentes mecanismos desencadeadores de intolerância alimentar	23
Figura 3- Constituintes do trigo	31
Figura 4- Número total de medicamentos e medicamentos não isentos de alergénio, de cada um dos grupos estudados.....	51
Figura 5- Número de medicamentos não isentos de alergénio (glutén e/ou soja)	52
Figura 6- Número de medicamentos com Paracetamol não isentos de alergénio	53
Figura 7- Número de medicamentos Antibacterianos não isentos de alergénio.....	56
Figura 8- Número de medicamentos Antiasmáticos e Broncodilatadores não isentos de alergénio	58
Figura 9- Número de medicamentos com AAS não isentos de alergénio	59

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Tipos de mecanismos e suas manifestações clínicas aos alérgenos	17
Tabela 2- Manifestações clínicas das alergias alimentares mediadas por IgE	18
Tabela 3- Classificação das prolaminas do glúten	28
Tabela 4- Características gerais das perturbações relacionadas com glúten	29
Tabela 5- Manifestações frequentes resultantes da alergia à soja	36
Tabela 6- Informação sobre os excipientes para o folheto informativo	42
Tabela 7- Substâncias pesquisadas na lista de excipientes no RCM de cada fármaco ..	48
Tabela 8- Medicamentos com Paracetamol com glúten na lista de excipientes	53

LISTA DE ABREVIATURAS

- AAS – Ácido Acetilsalicílico
- ADME– Absorção, distribuição, metabolismo e excreção
- AIM – Autorização de Introdução no Mercado
- anti-EMA– Anticorpos anti-endomísio
- anti-tTG – Anticorpos anti-transglutaminase
- BMD – Baixa densidade mineral óssea
- EGID –Distúrbios gastrointestinais eosinofílicos (*eosinophilic gastrointestinal disorders*)
- EMA – Agência Europeia do Medicamento (*European Medicines Agency*)
- EPIT – Imunoterapia Epicutânea (*Epicutaneous Immunotherapy*)
- EUA– Estados Unidos da América
- FDA– *Food and Drug Administration*
- FI– Folheto informativo
- FODMAP – Oligossacarídeos, Dissacarídeos, Monossacarídeos e Polióis Fermentáveis (*Fermentable oligo- di- and mono-saccharides and polyols*)
- FPE – Enteropatia induzida por proteína alimentar (*food protein-induced enteropathy*)
- FPIAP – Proctocolite induzida por proteína alimentar (*food protein-induced allergic proctitis*)
- FPIES – Síndrome enterocolite induzida por proteína alimentar (*food protein-induced enterocolitis syndrome*)
- HMW– Alto peso molecular (*high molecular weight*)
- INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
- INFOMED – Base de dados nacional de medicamentos de uso humano
- IgE – Imunoglobulina E
- MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
- MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica
- NIA– Não Isento de Alergénio
- OIT – Imunoterapia oral (*Oral Immunotherapy*)
- ppm – Parte por milhão
- PPO – Prova de Provação Oral
- RCM – Resumo das Características do Medicamento

SAO – Síndrome de Alergia Oral

SII – Síndrome do Intestino Irritável

SLIT – Imunoterapia Sublingual (*Sublingual Immunotherapy*)

I. INTRODUÇÃO

1.1. Alergia Alimentar

1.1.1. Definição

As alergias têm vindo a aumentar nas últimas décadas em todo o mundo, tornando-se num problema de saúde pública (Oriol & Wang, 2019). Trata-se de uma reação adversa a um alérgeno, ou seja, o alimento é reconhecido pelo sistema imunológico como um agressor ao organismo originando uma reação alérgica após a exposição ao mesmo (Nunes, Barros, Moreira, Moreira, & Almeida, 2012).

A reação alérgica é uma resposta que surge nos indivíduos, maioritariamente de forma imediata, através de vários sintomas, após serem expostos a um alérgeno. Os mecanismos desencadeadores podem ser mediados por Imunoglobulina E (IgE), não mediados por Imunoglobulina E, ou desencadeados por um mecanismo imunológico misto (mediados por IgE e não mediados por IgE) (Costa, Prates, & Carrapatoso, 2019; Oriol & Wang, 2019).

As alergias alimentares têm geralmente início nos primeiros dois anos de vida (Iweala, Choudhary, & Commins, 2018). Apesar de surgirem maioritariamente por ingestão de alimentos, as alergias alimentares podem também ser desencadeadas por inalação ou contato cutâneo (Costa et al., 2019).

Os alimentos responsáveis por 90% das reações alérgicas são o leite de vaca, ovo, amendoim e “frutos secos”, peixe, marisco, trigo e soja, no entanto existem identificados 170 alimentos como fonte alérgica (Patel & Volcheck, 2015).

Ainda que na infância as alergias mais frequentes sejam ao leite de vaca, ovo, trigo e soja, que surgem até aos 2 anos de idade, estas normalmente acabam por desaparecer até ao final da infância. A única alergia que pode persistir na adolescência é a alergia ao trigo.

No caso das alergias ao amendoim e às nozes, estas podem surgir em qualquer idade e representam 90% das reações fatais existentes (Guandalini & Newland, 2011; Nunes et al., 2012; Oriol & Wang, 2019; Patel & Volcheck, 2015). Estas alergias normalmente aparecem associadas em 30% a 40% dos pacientes (Iweala et al., 2018).

O protocolo de gestão da alergia alimentar passa por cinco passos importantes: história clínica baseada nos sintomas, testes de diagnóstico, prescrição de medicação para os sintomas, aconselhamento e educação dos pacientes e cuidadores, referência para um alergologista (Gupta, Dyer, Jain, & Greenhawt, 2013).

O diagnóstico realiza-se através do histórico detalhado das reações alérgicas existentes e de testes com a finalidade de determinar a existência de sensibilidade a um determinado alergénio (Mullin, Swift, Lipski, Turnbull, & Rampertab, 2010; National Institute of Allergy and Infectious Diseases, 2010). Embora em alguns casos a identificação do alimento e/ou alergénio responsável pela reação alérgica seja evidente, noutras situações não é clara. Nesses casos procede-se à realização de testes cutâneos e/ou determinação de IgE específicas no sangue e prova de provação oral após terem sido identificados os alimentos suspeitos (Costa et al., 2019; Oriel & Wang, 2019).

Recorre-se à determinação de IgE específicas apenas como alternativa aos testes cutâneos no caso de estes serem contraindicados, o que ocorre por exemplo, em caso de anafilaxia grave ou dermatose cutânea. Estes tipos de teste são também evitados uma vez que são mais dispendiosos, menos sensíveis que os testes cutâneos e os resultados não são imediatos (Costa et al., 2019).

No caso dos testes cutâneos, estes baseiam-se numa reação que resulta numa pápula e numa erupção cutânea avermelhada imediatamente após a aplicação do alergénio na pele através de uma gota seguida de uma picada (Figura 1) (Costa et al., 2019; Oriel & Wang, 2019). São úteis, pois permitem a avaliação de vários alergénios numa só sessão e após a sua aplicação os resultados ficam disponíveis em minutos. Também são considerados seguros mesmo em pacientes com historial de anafilaxia (Costa et al., 2019; Lock & Unsworth, 2011).



Figura 1- Exemplo de teste cutâneo (retirada de National Institute of Allergy and Infectious Diseases, 2010)

A prova de provação oral (PPO) deve ser realizada de forma a ser estabelecido um diagnóstico definitivo. Embora os testes cutâneos e os testes de determinação das IgE específicas no sangue tenham uma elevada sensibilidade, estes apresentam uma baixa especificidade e por essa razão, devem ser complementados com a PPO e o histórico detalhado das reações alérgicas de forma a se obter um diagnóstico correto (Costa et al., 2019; Guandalini & Newland, 2011).

Esta prova deverá ser realizada em ambiente hospitalar (meio controlado) no caso de existir risco de ocorrer reação grave, pois consiste na ingestão crescente do alimento suspeito ou alergénio. O paciente deve permanecer vigiado no mínimo 2 horas após a realização do teste e deve ser reavaliado passados alguns dias para o caso de aparecerem sintomas tardios (Costa et al., 2019).

Todos estes testes de diagnóstico tornam-se úteis no caso das alergias mediadas por IgE, no entanto, nas alergias não mediadas por IgE e nas alergias mistas a pesquisa do alergénio é mais difícil visto as reações adversas serem tardias. O diagnóstico nestes casos pode passar por endoscopias, biopsias e testes de contato (Costa et al., 2019).

1.1.2. Prevalência

A prevalência das alergias alimentares varia de acordo com o alergénio e com o país em questão, variando entre 1% a 10% (Costa et al., 2019; Manuyakorn & Tanpowpong, 2019). Na Europa a prevalência é de 0,2 a 4,2%, nos Estados Unidos é superior a 2% e inferior a 10%, na Alemanha é de 3,7%, Dinamarca 1,7%, Austrália é de 19,1%, Itália é de 9% (Falcão, Lunet, Lopes, & Barros, 2004; Grabenhenrich, 2016; Lozoya-Ibáñez, Morgado-Nunes, Rodrigues, Lobo, & Taborda-Barata, 2016).

Segundo um estudo efetuado por Lozoya-Ibáñez, Morgado-Nunes, Rodrigues, Lobo, & Taborda-Barata (2016) em Portugal a prevalência das alergias alimentares é de 1%, onde 0,71% dos casos estudados apresentaram alergia alimentar mediada por IgE, nomeadamente a frutos do mar, amendoim e nozes. Os alimentos implicados foram diversos, nomeadamente os alergénios mais comuns, como o leite, ovo, amendoim, nozes, trigo, soja, peixe e marisco, contudo o marisco (50%) e o peixe (20%) foram os alimentos

apresentados maioritariamente como causa das reações alérgicas (Lozoya-Ibáñez et al., 2016).

Um outro estudo efetuado em Portugal, obteve uma prevalência de 5,2% de alergias alimentares. As mulheres apresentaram em 7,3% dos casos e os homens em 1,9%. Dos que apresentaram alergia alimentar 90% adotou dietas de eliminação, onde 70% o fez sem qualquer tipo de orientação médica. A maioria dos inquiridos apresentou alergia a um único alimento (67,6%), sendo que a mais frequente foi a fruta fresca (25%). Seguindo-se a alergia a carnes (23,1%), peixes (11,6%), morangos (9,8%), ovos (7,7%), bacalhau (6%), leite (3,8%), legumes (3,8%) (Falcão et al., 2004).

Embora as alergias alimentares possam surgir em qualquer idade, estima-se que a prevalência seja mais baixa nos adultos do que nas crianças, existindo relato das manifestações clínicas em 6,25% a 28% das crianças (Costa et al., 2019; Manuyakorn & Tanpowpong, 2019).

Têm uma forte incidência em bebés e crianças, contudo na maioria acaba por desaparecer até à idade escolar. Verifica-se que no caso de a alergia alimentar a frutos secos e amendoim, peixes e marisco existe uma tendência para permanecer ao longo da vida (Costa et al., 2019). Contudo, Guandalini and Newland (2011) afirmam que 20% dos jovens supera a alergia ao amendoim e 10% supera a alergia a nozes, embora estas alergias permaneçam normalmente ao longo da vida (Guandalini & Newland, 2011).

Existe um elevado grau de contaminação cruzada entre os amendoins e as nozes. Dos pacientes com alergia ao amendoim, 25 a 50% apresenta também alergia a nozes, ou pistachos, ou castanhas de caju (Manuyakorn & Tanpowpong, 2019).

Apenas 3 a 4% dos adultos apresentam alergias alimentares, enquanto que nas crianças 5 em cada 100 apresentam alergia (Nunes et al., 2012). Segundo Oriel & Wang (2019) aproximadamente 5% das crianças com menos de 5 anos de idade e 4% dos adolescentes e adultos nos Estados Unidos da América (EUA) desenvolvem alergia alimentar. No caso das alergias alimentares surgirem apenas na idade adulta é menos provável o seu desaparecimento (Costa et al., 2019; Oriel & Wang, 2019).

1.1.3. Manifestações clínicas

As alergias, como referido anteriormente, são desencadeadas através de 3 mecanismos, dando origem a manifestações clínicas distintas (Tabela 1) (Manuyakorn & Tanpowpong, 2019; Tuck, Biesiekierski, Schmid-Grendelmeier, & Pohl, 2019).

Tabela 1- Tipos de mecanismos e suas manifestações clínicas aos alérgicos (adaptado de Manuyakorn & Tanpowpong, 2019)

Mediada por IgE	Manifestações cutâneas Manifestações gastrointestinais Manifestações respiratórias Manifestações cardiovasculares Manifestações oculares Síndrome de Alergia Oral Anafilaxia induzida pelo exercício
Não mediada por IgE	Enterocolite induzida por proteína alimentar Proctocolite induzida por proteína alimentar Enteropatia induzida por proteína alimentar Doença celíaca Dermatite de contato alérgica
Misto	Esofagite eosinofílica Gastroenteropatia eosinofílica Dermatite atópica

A alergia alimentar mediada por anticorpos IgE é uma reação imediata (a mais comum) e resulta da produção excessiva de imunoglobulina E específica para determinado alimento/alérgico (Costa et al., 2019). Após o contato com o alérgico a reação alérgica é desencadeada no intervalo de tempo entre 30 minutos e até duas horas, podendo manifestar-se clinicamente de forma isolada ou combinada. As reações podem ser moderadas, graves ou até fatais, manifestando-se a nível cutâneo, gastrointestinal, respiratório, cardiovascular e ocular, como apresentado na tabela 2 (Costa et al., 2019; Nunes et al., 2012; Oriol & Wang, 2019).

Tabela 2- Manifestações clínicas das alergias alimentares mediadas por IgE (adaptado de Nunes et al., 2012; Oriel & Wang, 2019)

Manifestações Cutâneas	Erupções cutâneas Eczema Urticária Angioedema Prurido Rubor
Manifestações Gastrointestinais	Náuseas Vômitos Dor abdominal Diarreia
Manifestações Respiratórias	Pieira Dificuldades respiratórias Edema da glote e da língua Sensação de formiguelo na boca
Manifestações Cardiovasculares	Diminuição da pressão arterial Aumento da frequência cardíaca Tontura Choque Perda de consciência
Manifestações Oculares	Eritema conjuntival Lacrimejo

As manifestações clínicas mais reportadas pelos pacientes diagnosticados com alergia alimentar foram maioritariamente a nível cutâneo (48,3%), seguindo-se a Síndrome de Alergia Oral (SÃO) (16,6%), manifestações respiratórias (15%) e gastrointestinais (6,6%) (Lozoya-Ibáñez et al., 2016).

Segundo Guandalini & Newland (2011), 50% a 80% das crianças com alergia mediada por IgE apresenta náuseas, dor abdominal, vômito e diarreia, 20% a 40% apresenta eritema, urticária e por fim 4% a 25% desenvolve pieira e outros sintomas a nível respiratório (Guandalini & Newland, 2011).

A anafilaxia é uma reação que se desencadeia rapidamente e que põe em risco a vida dos indivíduos. Esta reação advém de alergias alimentares ao leite de vaca, ovo, peixe, amendoim e frutos de casca rija e marisco, podendo ser fatal se não for tratada

convenientemente. Embora seja uma reação rara, torna-se vital o reconhecimento dos sinais e sintomas associados à anafilaxia, para que em situação de ingestão acidental, se possa atuar rapidamente (Costa et al., 2019; Nunes et al., 2012).

A urticária, o angioedema e a SAO são as manifestações clínicas mais frequentes. No caso da urticária existe um aparecimento de lesões maculopapulares eritematosas e pruriginosas, que surgem maioritariamente associadas ao angioedema. O angioedema caracteriza-se por edema nas pálpebras, lábios e mucosas, que pode também ser doloroso (Costa et al., 2019).

A SAO normalmente resulta do contato de frutas e vegetais crus com a mucosa oral (maçãs, cerejas, tomate, kiwi), originando edema, prurido e/ou formiguento dos lábios, língua, orofaringe ou em toda a cavidade oral (Costa et al., 2019; National Institute of Allergy and Infectious Diseases, 2010). Manifesta-se em 5% da população, geralmente minutos após a ingestão (Iweala et al., 2018).

Outras manifestações de alergia alimentar são as reações não mediadas por IgE que resultam de um mecanismo de hipersensibilidade mediado por linfócitos e eosinófilos, que afeta maioritariamente o trato gastrointestinal e/ou a pele. Estas reações são designadas de tardias, tendo em conta que os sintomas ocorrem 2 a 24 horas após a ingestão do alergénio (Costa et al., 2019; Manuyakorn & Tanpowpong, 2019). Ocorrem principalmente em bebés, originando síndrome de enterocolite induzida por proteína alimentar (FPIES), enteropatia induzida por proteína alimentar (FPE), proctocolite induzida por proteína alimentar (FPIAP) e dermatite de contato alérgica induzida por alimentos (Manuyakorn & Tanpowpong, 2019).

Os sintomas resultantes destas patologias são variados. No caso da FPIES os sintomas apresentados (vómitos, cólicas abdominais, diarreia), resultantes da reação alérgica ao arroz, soja, leites, vegetais e frutas, aveia, carne e peixe, podem levar à desidratação, acidose metabólica e hipotensão. A FPE é um distúrbio transitório ao leite, soja ou ovo que se manifesta através de diarreia e dificuldade para aumentar o peso. Já na FPIAP os sintomas como fezes com sangue e muco podem advir da reação ao leite, ovo, soja, milho ingerido através da amamentação (Guandalini & Newland, 2011; Ochfeld & Pongracic, 2019).

Nas reações mistas, os sintomas podem ser causados tanto por mecanismos mediados por IgE como por mecanismos não mediados por IgE. As principais reações incluem a dermatite atópica (eczema) e distúrbios gastrointestinais eosinófilos (EGID) (Manuyakorn & Tanpowpong, 2019).

A dermatite atópica manifesta através prurido, eritema, pápulas, vesículas e edema, enquanto que os EGID incluem vômitos, diarreia e dor abdominal (Manuyakorn & Tanpowpong, 2019).

Um dos EGID, inclui gastroenteropatia eosinofílica que se manifesta através de disfagia, refluxo gastro esofágico, vômito, perda de peso e atraso no crescimento como reação alérgica ao de leite, soja, ovo, amendoim, trigo, marico (Guandalini & Newland, 2011; Ochfeld & Pongracic, 2019).

1.1.4. Tratamento

As alergias alimentares não têm tratamento, apenas é possível prevenir o aparecimento de sintomas. A prevenção é feita principalmente pela evicção alimentar e por prevenir a ingestão acidental. Esta evicção consiste em eliminar da alimentação todos os alimentos que contêm na sua composição o alergénio, sem comprometer a normal ingestão de nutrientes da alimentação (Nunes et al., 2012).

É também importante prevenir a ingestão acidental, pois em alguns casos mesmo em quantidade reduzida esta pode desencadear uma reação grave. Para isso, é fundamental educar os indivíduos, bem como os seus familiares na identificação de alergénios potencialmente ocultos, através da leitura e interpretação de rótulos e pelo reconhecimento de reações como a anafilaxia para poderem atuar o mais rapidamente possível (Manuyakorn & Tanpowpong, 2019; Nunes et al., 2012). No caso de existir risco de anafilaxia o paciente deve ser portador de um dispositivo de adrenalina (Anapen®) para autoadministração em caso de emergência (Costa et al., 2019). Deste modo, o paciente deve ser educado para o reconhecimento dos sinais e sintomas de anafilaxia, bem como sobre a forma de administração da adrenalina através do auto-injetor (Gupta et al., 2013).

É igualmente importante que estes pacientes tenham uma alimentação que lhes permita evitar o alergénio e alimentos contaminados por reação cruzada (Patel & Volcheck,

2015). Contudo, por vezes pode ocorrer uma ingestão acidental pois os alimentos podem apresentar-se sob diversas formas. A evisceração torna-se assim complicada, porque o alérgeno pode estar oculto ou presente por contaminação cruzada noutros ingredientes (Costa et al., 2019).

Para além de existir a adrenalina para os casos graves de ingestão acidental, existem anti-histamínicos, broncodilatadores e corticóides que podem ajudar em alguns episódios agudos (Costa et al., 2019; Guandalini & Newland, 2011).

É essencial o acompanhamento nutricional, pois a evisceração decorrente das alergias alimentares pode resultar em deficiências nutritivas e afetar a saúde no geral. A desnutrição é frequente em crianças com várias alergias alimentares, resultando num défice de crescimento. No caso dos adultos pode levar a perda de peso e alterações da densidade óssea (Skypala & McKenzie, 2018).

É por isso fundamental uma avaliação dietética acompanhada, se necessário, recorrer à suplementação por forma a combater as falhas nutricionais e a promover uma alimentação saudável (Skypala & McKenzie, 2018).

No caso das crianças é essencial para a sua segurança que as escolas e as pessoas em contacto com estas tenham conhecimento das suas alergias alimentares. É essencial que a família, cuidadores e amigos sejam educados para estarem aptos a auxiliar a criança quer ao nível da dieta alimentar e quer ao nível do uso do auto-injetor (Gupta et al., 2013).

Segundo (Oriel & Wang, 2019), estão a ser exploradas novas abordagens de tratamento que consistem na dessensibilização do indivíduo, através da imunoterapia oral (OIT), imunoterapia epicutânea (EPIT) e imunoterapia sublingual (SLIT). A OIT consiste na ingestão do alérgeno em doses crescentes, enquanto que, na SLIT ocorre uma exposição ao alérgeno através da administração do extrato do alérgeno sob a língua. Por sua vez, a EPIT requer a exposição ao alérgeno por parte do sistema imunológico cutâneo. Todas estas técnicas de imunoterapia visam proteger o indivíduo de uma exposição acidental, tornando-o tolerante/insensível ao alérgeno através da alteração da resposta alérgica ao mesmo (Iweala et al., 2018; Oriel & Wang, 2019).

Atualmente, encontram-se também em estudo terapias que envolvem a utilização de produtos biológicos, probióticos, fórmulas à base de ervas chinesas e vacinas (utilizando proteínas ou DNA) (Oriel & Wang, 2019).

Estas novas abordagens terapêuticas têm dois objetivos principais, permitir a reintrodução dos alimentos proibidos na alimentação e a diminuição do risco de reações alérgicas (Iweala et al., 2018).

1.2.Intolerância Alimentar

1.2.1. Definição

A intolerância alimentar caracteriza-se pela incapacidade do organismo em digerir e absorver uma determinada substância presente no alimento, alimentos específicos ou produtos químicos, originando reações adversas (Lin, 2019; Nunes et al., 2012).

Esta condição costuma ser confundida com a alergia alimentar, mas apesar de se poderem manifestar clinicamente da mesma forma, as reações adversas são desencadeadas por mecanismos enzimáticos, farmacológicos, ou outros sem o envolvimento do sistema imunológico (Figura 2) (Manuyakorn & Tanpowpong, 2019; Patel & Volcheck, 2015).



Figura 2- Diferentes mecanismos desencadeadores de intolerância alimentar (adaptado de Manuyakorn & Tanpowpong, 2019)

Os pacientes apresentam por exemplo, sensibilidade ao glúten, déficit enzimático na digestão de dissacarídeos (intolerância à lactose, intolerância à frutose) e reação a aditivos e a produtos químicos associados a alimentos (Manuyakorn & Tanpowpong, 2019; Patel & Volcheck, 2015).

A intolerância à lactose resulta da má absorção de lactose, um dissacarídeo encontrado no leite e produtos lácteos. No caso da frutose, esta é um dissacarídeo que se encontra presente na fruta e é frequentemente adicionado em forma de xarope de milho no processamento de alimentos (Manuyakorn & Tanpowpong, 2019).

Algumas das reações que são desencadeadas por aditivos ou químicos alimentares são resultantes da ingestão de por exemplo, glutamato que é usado como intensificador de sabor, de sulfitos que estão presentes em alimentos, no vinho (controlara a oxidação) e em medicamentos e de benzoatos que são usados como corantes e conservantes (Zopf, Baenkler, Silbermann, Hahn, & Raithe, 2009).

No caso dos oligossacarídeos fermentáveis, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis (FODMAP) agravam os sintomas em pacientes com Síndrome do Intestino Irritável. Normalmente estas substâncias não são digeridas pelo trato gastrointestinal, agravando os sintomas gastrointestinais (Manuyakorn & Tanpowpong, 2019).

As intolerâncias agravam-se com o decorrer do tempo por isso devem ser identificadas precocemente (Zopf et al., 2009).

O único método atualmente disponível para a confirmação do diagnóstico de intolerância é a PPO (Costa et al., 2019). Inicialmente, de forma a ser obtida uma melhoria dos sintomas, são excluídos os alimentos através de uma dieta de exclusão. Dentro de 3-4 semanas os sintomas devem desaparecer e posteriormente deve ter lugar uma reintrodução gradual dos alimentos. Desta forma prevê-se a identificação do alimento/alergénio responsável pela intolerância alimentar através da indução dos sintomas (Lomer, 2015).

O diagnóstico torna-se mais difícil em crianças e adolescentes que possuem Síndrome do Intestino Irritável (SII) ou distúrbios psiquiátricos em conjunto com a intolerância alimentar, pelo facto dos sintomas poderem manifestar-se de uma forma mais acentuada nestes casos (Manuyakorn & Tanpowpong, 2019). Tendo em conta que é possível existirem outras doenças associadas às intolerâncias alimentares, estas podem ser identificadas através de endoscopias, histologia e exames às fezes (Zopf et al., 2009).

O termo normalmente utilizado de intolerância ao glúten engloba três distúrbios relacionados com o glúten: alergia ao trigo, doença celíaca e sensibilidade ao glúten. Estes distúrbios possuem características distintas, apesar de se manifestarem clinicamente de formas semelhantes. Mais à frente serão abordadas as características individuais de cada um destes distúrbios (Balakireva & Zamyatnin, 2016).

1.2.2. Prevalência

A prevalência da intolerância alimentar é difícil de definir, atendendo à falta de testes de diagnóstico e pelo facto das manifestações serem similares às das alergias alimentares. Contudo, tem-se vindo a constatar que são mais prevalentes do que as alergias alimentares (Lin, 2019; Manuyakorn & Tanpowpong, 2019). Segundo Tuck et al (2019), 20% da população em geral é afetada pelas intolerâncias alimentares. Nas crianças em idade escolar a intolerância mais comum é à proteína do ovo (Guandalini & Newland, 2011). A intolerância à lactose e a intolerância à frutose são consideradas as mais comuns na Europa (Zopf et al., 2009). Só a intolerância à lactose afeta 65% da população e a intolerância à frutose 40% (Lin, 2019).

Dos pacientes com SII, 50-84% apresentam esta manifestação como consequência de intolerância alimentar (Lomer, 2015).

1.2.3. Manifestações clínicas

Os responsáveis pelas intolerâncias alimentares podem ser alimentos específicos, componentes presentes nos alimentos, sensibilidade ao glúten ou o défice de enzimas (Lomer, 2015).

Ao ingerir alimentos ou medicamentos que contêm o alergénio este origina vômitos, cólicas abdominais, diarreia, flatulência, pois existem deficiências ou ausência de enzimas necessárias à digestão desses compostos (Costa et al., 2019; Lomer, 2015). Apesar destas manifestações gastrointestinais serem as mais comuns, também podem ocorrer sintomas como fadiga, enxaqueca, instabilidade do humor, alterações comportamentais, erupção cutânea, rubor, rinite, tosse, pieira e SII (Lomer, 2015; Manuyakorn & Tanpowpong, 2019; Tuck et al., 2019). Estes sintomas podem demorar horas a manifestarem-se após a ingestão e podem persistir durante dias (Manuyakorn & Tanpowpong, 2019).

Os doentes com défice de lactase ou défice de GLUT 5 no transporte de frutose, ou de GLUT 2 no transporte de glicose, galactose e frutose não fazem a absorção dos carboidratos no intestino delgado, levando a flatulência, dor abdominal e diarreia (Zopf et al., 2009).

As crianças, entre elas, perante as intolerâncias alimentares não manifestam os sintomas da mesma forma, estas podem assumir gravidades, manifestações iniciais, histórico clínico e doenças subjacentes associadas diferentes (Manuyakorn & Tanpowpong, 2019).

Para além das intolerâncias alimentares serem muito confundidas com as alergias alimentares, também acontece frequentemente as pessoas sofrerem de Síndrome do Intestino Irritável e julgarem ser intolerantes à lactose, pela semelhança de sintomas. Assim sendo, torna-se importante que os profissionais de saúde estejam preparados, devidamente informados e alerta sobre os sintomas que são idênticos ao de outras situações comuns, especialmente aos das alergias alimentares, de forma a diagnosticarem e tratarem os pacientes de forma correta (Manuyakorn & Tanpowpong, 2019).

1.2.4. Tratamento

O tratamento para as intolerâncias alimentares, à semelhança das alergias alimentares também não existe. Contudo, com a falta de testes específicos de diagnóstico, o histórico de sintomas relatados pelos pacientes torna-se importante para o diagnóstico (Lin, 2019; Manuyakorn & Tanpowpong, 2019).

É essencial a identificação dos alimentos, ingredientes ou aditivos alimentares causadores da intolerância e posterior evicção (Costa et al., 2019).

O único tratamento existente é o tratamento para os sintomas agudos, como anti-histamínicos, broncodilatadores, corticoides ou adrenalina, por isso o paciente deve procurar ter cuidado com a sua alimentação por forma a prevenir as reações adversas (Costa et al., 2019).

Para além disso, tem de existir uma adaptação por parte do doente a uma nova alimentação e a toda uma nova realidade e restrições, que pode comprometer em parte a qualidade de vida do mesmo (Zopf et al., 2009).

1.3. Alergênios

1.3.1. Glúten

1.3.1.1. Etiologia

O glúten é a principal proteína presente em cereais, como o trigo, centeio, cevada e aveia e é encontrado em produtos alimentares como massas, bolos, doces, biscoitos (Nunes et al., 2012; Tuck et al., 2019). É muito útil na indústria pelas suas propriedades organolépticas e de textura, fornecendo aos alimentos viscosidade, coesão e elasticidade. O glúten apresenta ainda propriedades tecnológicas, nomeadamente como intensificador de sabor, espessante, emulsificante, enchimento e fortificante (Cabanillas, 2020; Melini & Melini, 2019).

É constituído por proteínas que são consideradas prolaminas, proteínas com elevada quantidade de prolina. O trigo é constituído na sua maioria por glúten, 85% a 90% do total de proteínas, sendo que é composto por 50% de gliadina (prolamina) e 50% de glutamina, que são as principais proteínas de armazenamento que individualmente apresentam componentes alérgicos (Balakireva & Zamyatnin, 2016; Matricardi et al., 2016). As gliadinas (α , β , γ e ω) e a glutenina (alto peso molecular e baixo peso molecular) apresentam um elevado polimorfismo genético e são responsáveis por conferirem elasticidade, extensibilidade e resistência ao glúten (Plogsted, 2007; Valenti, Corica, Ricciardi, & Romano, 2017).

À semelhança do trigo nos outros cereais também existem prolaminas, no caso do centeio existe a secalina, na cevada a hordeína e na aveia a avenina, que são consideradas com “glúten” (Biesiekierski, 2017). No caso da família triticeae (trigo, centeio e cevada) subdividem-se em prolaminas de alto peso molecular (HMW), prolaminas ricas em S e prolaminas pobres em S (Balakireva & Zamyatnin, 2016). Na tabela 3 encontra-se a classificação das prolaminas do glúten nos diversos cereais.

Tabela 3- Classificação das prolaminas do glúten (adaptado de Balakireva & Zamyatnin, 2016)

Espécie	Componentes
Prolaminas HMW	
Trigo	Subunidades HMW de glutenina
Cevada	D- hordeína
Centeio	Secalinas HMW
Prolaminas ricas em s	
Trigo	α -gliadinas γ -gliadinas Subunidades LMW tipo B e C de glutenina
Cevada	Hordeínas B e γ
Centeio	γ -secalinas
Prolaminas pobres em S	
Trigo	ω -gliadinas Subunidades LMW tipo D de glutenina
Cevada	C-hordeína
Centeio	ω -secalina
Outras prolaminas	
Aveia	Avenina

Em algumas pessoas a ingestão de glúten pode desencadear distúrbios imunomediados e doença celíaca, levando a sintomas gastrointestinais, como por exemplo dor abdominal e distensão abdominal (Biesiekierski, 2017; Tuck et al., 2019). É também possível ocorrer contaminação cruzada, através do contato direto ou indireto. A contaminação por contacto direto, pode ocorrer através da adição de um alimento contendo glúten a uma preparação com alimentos sem glúten. Por contato indireto, pode ocorrer através do contacto com o alimento com o alergénio (Nunes et al., 2012).

A *Food and Drug Administration* (FDA) e a *Codex Alimentarius Commission* definem que para um produto ser considerado sem glúten deve ter um nível de 20ppm, embora não haja consenso sobre o este limite (Biesiekierski, 2017). No que diz respeito à comissão europeia e segundo o regulamento, está autorizada a menção “isento de glúten”

em géneros alimentícios caso a presença do mesmo não exceda as 20 mg/kg (Conselho da União Europeia, 2014).

1.3.1.2. Perturbações relacionadas com o glúten

A ingestão de glúten pode desencadear 3 distúrbios clínicos com diferentes características: doença celíaca, alergia ao trigo e sensibilidade ao glúten. A tabela 4 demonstra de forma esquemática essas diferenças e os sintomas mais frequentes de cada distúrbio (Ruemmele, 2019; Valenti et al., 2017).

Tabela 4- Características gerais das perturbações relacionadas com glúten (adaptado de Ortiz, Valenzuela, & Lucero Alvarez, 2017; Valenti et al., 2017; Matricardi et al., 2016)

	Doença celíaca	Alergia ao trigo	Sensibilidade ao glúten
Prevalência	1%-3%	0,4%-1%	0,6%-6%
Início dos sintomas	Dias-semanas	Minutos-horas	Horas-dias
Patogénese	Autoimune	Alergia mediada por IgE	Imune inata
Sintomas Gastrointestinais	Dor abdominal Diarreia Obstipação Distensão abdominal Vómitos	Vómitos Diarreia Dor abdominal	Dor abdominal Diarreia/Obstipação Distensão abdominal Náuseas
Sintomas extra-intestinais	Cansaço Dermatite herpetiforme Perda de peso Aftas Cefaleias Depressão e Ansiedade Atraso no crescimento Anemia Puberdade tardia Amenorreia	Dermatite atópica Urticária Asma Rinite Tosse Sibilos Erupção cutânea Angioedema Dificuldade respiratória	Cansaço Eczema Cefaleias Dores musculares Visão turva Depressão Anemia Artralgias Emagrecimento Perda de peso
Biomarcadores	Anticorpos anti-transglutaminase Anticorpos anti-endomísio Anticorpos anti-gliadina IgG	IgE específica para o trigo	Anticorpos anti-gliadina (50% dos casos positivos)
Tratamento	Dieta sem glúten ao longo da vida	Dieta sem trigo	Dieta sem glúten

A doença celíaca é uma doença crónica autoimune que resulta de uma resposta imunológica mediada por células T, dando origem a danos no intestino delgado e outros órgãos (Ortiz, Valenzuela, & Lucero Alvarez, 2017; Valenti et al., 2017). Pode ocorrer em qualquer idade e surge pela ingestão de glúten independentemente da quantidade ingerida, causando lesões na mucosa intestinal e interferindo na absorção dos nutrientes (Costa et al., 2019; National Institute of Allergy and Infectious Diseases, 2010; Nunes et al., 2012). Da ingestão indevida resultam sintomas gastrointestinais como dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia e consequentemente perda de peso. Pode ainda apresentar sintomas como anemia, fadiga, alterações de humor como sintomas extra-intestinais (Costa et al., 2019; Ruemmele, 2019).

A incidência desta doença tem vindo a aumentar, mostrando ser mais comum que as restantes formas de alergia a cereais (Costa et al., 2019). A prevalência é de 1% na Europa segundo Guandalini & Newland (2011), embora possam existir algumas diferenças dentro de certos grupos. Esta tende a aumentar se existir um familiar em primeiro grau com doença celíaca (10-15%), na presença de diabetes tipo 1 (3-16%), ou de outras doenças autoimunes (5%), na síndrome de Down (5%), na síndrome de Turner (3%) e se os indivíduos apresentarem deficiência de IgA (9%) (McAllister, Williams, & Clarke, 2019).

Estes pacientes apresentam normalmente deficiências nutricionais, a nível do ferro, cálcio, zinco, vitamina B12, vitamina D e folato, devido à má absorção por parte do intestino (Melini & Melini, 2019).

O diagnóstico pode ser efetuado através da deteção de anticorpos anti-endomísio (EMA) ou anti-transglutaminase IgA (anti-tTG) e biopsias duodenais para verificar a lesão intestinal (Ortiz et al., 2017; Ruemmele, 2019). O teste anti-tTG é o principal teste serológico usado em crianças com mais de 2 anos como forma de diagnóstico da doença celíaca (McAllister et al., 2019). Em contra partida, o teste serológico de dosagem EMA deve ser usado quando o teste anti-tTG não é conclusivo (Cabanillas, 2020).

Segundo McAllister, Williams, & Clarke (2019) são identificados cerca de 1:5 casos de doença celíaca com base nos testes serológicos.

A alergia ao trigo é das alergias mais comuns em crianças que resulta da alergia a uma ou mais proteínas presentes no trigo (Cabanillas, 2020). O trigo pode ser classificado de várias formas, visto existirem várias espécies. Contudo, apesar de existirem diferentes espécies, estas não expressam a alergia de forma distinta. O trigo é composto por proteínas, amido, humidade, lípidos e cinzas. Do total de proteínas que o constituem a sua maioria é glúten (85% a 90%) (Figura 3). A sua composição e distribuição pode variar com o tipo de trigo e as condições de cultivo (Biesiekierski, 2017).

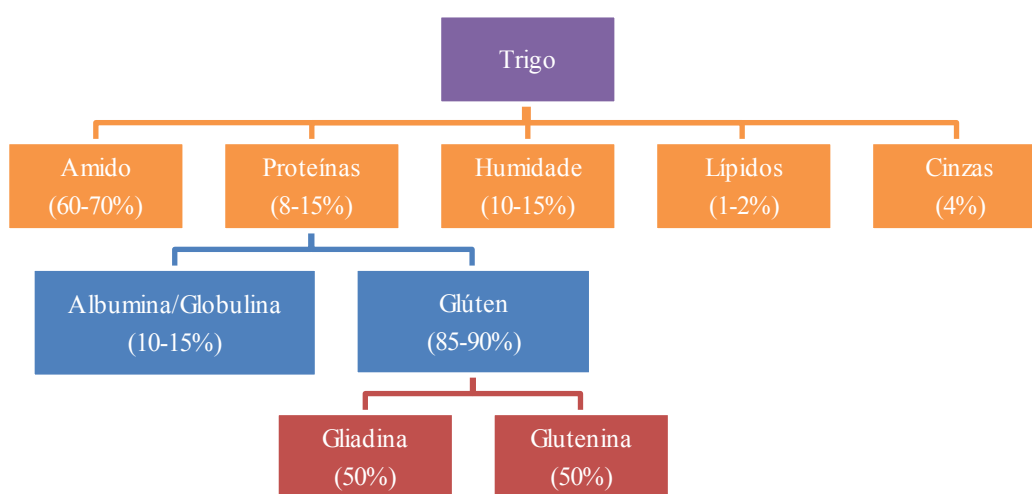


Figura 3- Constituintes do trigo (adaptado de Biesiekierski, 2017)

Existem 28 potenciais alergénios de trigo capazes de desencadear uma reação alérgica (Cabanillas, 2020). Esta reação é originada quando os anticorpos IgE reconhecem o alergénio após a sua ingestão, inalação, contacto e prática de exercício físico após a ingestão (Matricardi et al., 2016; Valenti et al., 2017).

Para além de ocorrer em crianças como uma prevalência de 0,4%, também ocorre em adultos, embora as crianças superem esta alergia até aos 12 anos (Valenti et al., 2017). Segundo Manuyakorn & Tanpowpong (2019) 29% das crianças obtêm a remissão aos 4 anos e 65% aos 12 anos. Contudo a prevalência depende sempre da idade e da região, podendo variar de 0,4% a 4% (Matricardi et al., 2016).

Esta alergia mediada por IgE causa reações sistêmicas locais que podem ser leves ou graves. Os sintomas podem ser a nível cutâneo, gastrointestinal, respiratório e cardiovascular, como descrito anteriormente para as alergias alimentares no geral. Pode assim incluir urticária, erupção cutânea, cólicas, diarreia, vômitos, pieira, asma e/ou rinite e anafilaxia que podem aparecer em minutos ou horas após a exposição (Cabanillas, 2020; Ortiz et al., 2017).

A anafilaxia induzida pelo exercício físico é mais comum em adultos e ocorre geralmente 1-3 horas após a prática, causando prurido, urticária, angioedema, rubor, falta de ar, disfagia, aperto no peito, síncope, sudorese, dor de cabeça, náusea, diarreia, cólica abdominal, fechamento da garganta e rouquidão (Cianferoni, 2016). Esta forma de manifestação da alergia ao trigo é provocada pela ω 5-gliadina (Balakireva & Zamyatnin, 2016).

A asma e rinite de padeiro ocorre normalmente em pessoas que estão expostas diariamente durante várias horas a níveis elevados de alergénio (padeiros) (Cianferoni, 2016).

Pode ocorrer exposição ao alergénio, nomeadamente ao trigo hidrolisado, através de cosméticos. Normalmente ocorre em adolescentes e adultos, após o produto entrar em contacto com a pele (creme, sabonete), desencadeando urticária (Matricardi et al., 2016).

O diagnóstico baseia-se no historial de sintomas e é confirmado através do teste cutâneo, teste das IgE específicas para o trigo e PPO (Cianferoni, 2016). Normalmente em crianças com início dos sintomas tardios e não explícitos, procede-se à dieta de eliminação. A PPO começa com uma dose baixa e vai aumentando progressivamente sobe vigilância (Matricardi et al., 2016).

A sensibilidade ao glúten, como o próprio nome indica, ocorre com a ingestão de glúten, contudo os pacientes não apresentam diagnóstico de doença celíaca nem alergia ao trigo (Guandalini & Newland, 2011; Lomer, 2015).

A sensibilidade ao glúten origina sintomas gastrointestinais e extra-intestinais, após algumas horas ou até dias da exposição ao glúten. Os pacientes apresentam maioritariamente sintomas gastrointestinais como dor abdominal (80%), diarreia (73%) e distensão abdominal (26%) (Cabanillas, 2020; Ortiz et al., 2017; Ruemmele, 2019). Os danos causados a nível intestinal normalmente não são permanentes (Cabanillas, 2020).

Pode aparecer tanto em crianças como em adultos, no entanto é mais frequente em adultos, nomeadamente em mulheres entre os 30 e os 50 anos de idade. Nas crianças é raro o aparecimento de sintomas extraintestinais como dor de cabeça, dores musculares e/ou articulares, fadiga e outros (Valenti et al., 2017).

O diagnóstico consiste essencialmente na exclusão da doença celíaca e da alergia ao trigo, que posteriormente é confirmado por uma melhora dos sintomas após a retirada do glúten da alimentação (Cabanillas, 2020; Guandalini & Newland, 2011; Ruemmele, 2019). Os sintomas tendem a desaparecer dentro algumas horas ou dias depois de uma dieta de exclusão, contudo esta dieta deve durar pelo menos 6 semanas pois os sintomas extraintestinais tendem a persistir durante semanas após a ingestão (Ruemmele, 2019; Valenti et al., 2017).

1.3.1.3. Abordagem não farmacológica

Não existe atualmente nenhum tratamento para os diversos distúrbios relacionados com o glúten, apenas prevenção e acompanhamento por parte de um nutricionista. Este acompanhamento tem o objetivo de educar o paciente sobre a doença, bem como ensinar o doente a evitar a ingestão acidental do alergénio através da leitura minuciosa dos rótulos dos alimentos, contudo podem ocorrer deficiências nutricionais associadas a esta evicção. (Costa et al., 2019; McAllister et al., 2019).

A remissão dos sintomas causados pela doença celíaca passam por uma alimentação sem glúten ao longo da vida, ao seja, livre de trigo, centeio, cevada e aveia. Apenas a evicção resulta na melhoria dos sintomas e dos danos intestinais (Guandalini & Newland, 2011; Nunes et al., 2012). Contudo a dieta da evicção nem sempre é atingível pela possibilidade de ocorrência de contaminação cruzada e pela presença de glúten nos alimentos e medicamentos.

A má absorção e a inflamação intestinal em pacientes com doença celíaca, pode provocar baixa densidade mineral óssea (BMD). Estes pacientes em comparação com indivíduos saudáveis, têm um risco superior a 40% de sofrerem de fraturas ósseas.

A dieta sem glúten traz também um desequilíbrio de cálcio, magnésio, zinco (homens) e ferro (mulheres). Assim, é recomendado que ingiram outros cereais que sejam seguros e

ricos em ácido fólico, vitaminas e minerais, como quinoa, sorgo e amaranto (Canani et al., 2016).

Na alergia ao trigo o paciente deve evitar qualquer tipo de exposição ao trigo, por qualquer via (oral, cutânea e respiratório). No caso das crianças, a exclusão alimentar do trigo deve ser acompanhada durante 6 a 12 meses por profissionais de saúde (Ortiz et al., 2017).

No caso de existirem manifestações clínicas após a prática de exercício físico, deve ser um alerta para pessoas não diagnosticadas com esta alergia. Também os indivíduos diagnosticados devem ter cuidado após o consumo acidental de trigo, pois a prática intensa de exercício físico (cerca de 4 horas após) aumenta a permeabilidade intestinal e a absorção do alergénio podendo ocorrer anafilaxia (Cabanillas, 2020; Valenti et al., 2017).

Na sensibilidade ao glúten, para além de uma dieta restrita de glúten, uma dieta reduzida em oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentáveis (FODMAP) -frutanos, galactanos, frutose e polióis-também pode ser benéfica para o paciente, por ajudar na remissão de sintomas gastrointestinais (Cabanillas, 2020; Valenti et al., 2017). No caso de não existir uma evicção do alergénio podem haver complicações. No caso dos doentes celíacos pode resultar em défice nutricional e malignidades intestinais, enquanto na alergia ao trigo pode causar anafilaxia (Ortiz et al., 2017).

1.3.2. Alergia à soja

1.3.2.1. Etiologia

A soja, de nome científico *Glycine max*, é uma fonte importante de proteínas de origem vegetal, de alto valor biológico pertencente à família das leguminosas. É rica em magnésio, fósforo, cobre, ferro e zinco (C. Chatterjee, Gleddie, & Xiao, 2018; Costa et al., 2019).

É constituída por proteína (35-40%), lípidos (20%), fibra (9%) e humidade (8,5), embora a sua constituição possa variar dependendo da sua variedade, localização e clima da plantação (C. Chatterjee et al., 2018).

Os constituintes da soja, nomeadamente as proteínas/peptídeos, isoflavonas, saponinas e inibidores da protease trazem benefícios a nível da atividade biológica (C. Chatterjee et al., 2018).

A β -conglucina e glicinina são as principais proteínas presentes na soja, representando 80-90% do total de proteínas. As proteínas existentes em menor percentagem são, 2S, 9S, 15S, lectina e inibidores de protease de Kunitz e Bowman-Birk. Todas elas trazem benefícios a nível fisiológico e nutricional.

As isoflavonas estão presentes nos grãos da soja e contêm propriedades hormonais e antioxidantes. Acredita-se que o risco de desenvolver obesidade, doenças cardiovasculares, diabetes e alguns tipos de cancro e doenças imunológicas possa ser reduzido devido às isoflavonas, com o consumo desta leguminosa.

As saponinas têm propriedades anti-inflamatórias, cancerígenas e antimicrobianas e efeitos protetores a nível cardíaco e hepático. Estas são os constituintes presentes em menor percentagem na soja (C. Chatterjee et al., 2018).

Nativa do leste asiático, a soja foi introduzida na Europa no século XVIII e atualmente os responsáveis por mais de 30% da produção mundial, é os EUA (C. Chatterjee et al., 2018; Matricardi et al., 2016). É uma grande fonte alergénica, existindo pelo menos 16 fontes de alérgeno provenientes da soja (Matricardi et al., 2016).

Atualmente é abundantemente utilizada em produtos processados como: carnes frias, salsichas, patés, produtos de pastelaria e panificação, óleos alimentares de origem vegetal, molhos, iogurtes, “leite” de soja, sumos de frutas, tofu, comida chinesa e japonesa, hidrolisados de proteínas de origem vegetal. Para além da indústria alimentar, também pode ser utilizada na indústria farmacêutica e cosmética, como aditivos (Costa et al., 2019).

A alergia à soja é a segunda alergia alimentar mais comum durante a infância (0,4% das crianças) e ao mesmo tempo é uma das alergias com maior taxa de resolução, nomeadamente 25% aos quatro anos, 45% aos seis anos e 69% aos dez anos (Guandalini & Newland, 2011; Manuyakorn & Tanpowpong, 2019; Savage, Kaeding, Matsui, & Wood, 2010). Esta alergia depende dos hábitos alimentares e da idade de introdução da soja na dieta e normalmente os pacientes alérgicos toleram os restantes legumes (Costa et al., 2019).

1.3.2.2. Manifestações Clínicas

A exposição a alimentos ou ingredientes provenientes de soja em pessoas com alergia a esta leguminosa dão origem a reações sistêmicas. As reações são a nível cutâneo, gastrointestinal, cardiovascular, respiratório e ocorrem dentro de minutos a 2 horas após a exposição (Matricardi et al., 2016).

Da alergia à soja podem resultar algumas manifestações como SAO, urticária, angioedema, rinoconjuntivite, asma e até anafilaxia (Costa et al., 2019). Contudo segundo um estudo efetuado por Savage et al., os sintomas mais frequentes após a exposição a esta leguminosa são sintomas gastrointestinais (41%) e cutâneos (28%). Os doentes com esta alergia também desenvolveram manifestações a nível respiratório, nomeadamente, 5% do trato respiratório inferior e 4% do trato respiratório superior e 11% desenvolveram ainda eczema (Savage et al., 2010). Na tabela 5 encontram-se descritos os sintomas mais frequentes.

No caso de inalação os sintomas apresentados são de normalmente de rinoconjuntivite e asma (Matricardi et al., 2016).

Tabela 5- Manifestações frequentes resultantes da alergia à soja (adaptado de Savage et al., 2010)

Cutâneas		Urticária Angioedema Erupção cutânea Eczema
Gastrointestinais		Vómitos Diarreia Fezes com sangue Dor abdominal
Respiratórias	Trato superior	Rinite Congestão nasal
	Trato inferior	Respiração ofegante Tosse Dificuldade respiratória

1.3.2.3. Abordagem não farmacológica

Os doentes com alergia à soja, como nas outras alergias, devem evitar o alergénio. Ao fazerem uma dieta de eliminação vai ajudar na remição dos sintomas (Costa et al., 2019). Para além de evitar os potenciais alergénios através da ingestão, devem também evitar a inalação de proteínas que contêm soja, como a casca (Matricardi et al., 2016).

Os pacientes devem também evitar a exposição à lecitina de soja (E 322), que é usada como um aditivo, pois pode desencadear igualmente reações graves (Costa et al., 2019).

Os pacientes devem também neste tipo de alergia fazer-se acompanhar de um auto-injetor de adrenalina caso exista risco de anafilaxia (Matricardi et al., 2016).

1.4.Fármacos como fonte de alergia

1.4.1. Excipientes com glúten e soja

Os medicamentos são constituídos pelo princípio ativo que é responsável pelo efeito farmacoterapêutico e pelos excipientes (ingredientes inativos). Juntos formam fórmulas farmacêuticas específicas (Noiles & Vender, 2010; Reker et al., 2019). Os produtos farmacêuticos são 90% constituídos por excipientes, que são classificados como corantes, conservantes, edulcorantes, aromatizantes, gelificantes, aglutinantes, lubrificantes, agentes de revestimento e enchimento, conforme a sua finalidade. Os excipientes são adicionados de forma a melhorar a biodisponibilidade, eficácia e reduzir a toxicidade do princípio ativo, melhorando a estabilidade, fluidez e características organoléticas, garantindo a exatidão, a precisão e uma mistura homogênea, mascarando sabores amargos e controlando a libertação do princípio ativo (Abrantes, Duarte, & Reis, 2016; P. Chatterjee & M. Alvi, 2014; Plogsted, 2007). Os excipientes são aprovados e reconhecidos como seguros para o consumo humano antes de serem incorporados nas formas farmacêuticas (P. Chatterjee & M. Alvi, 2014). Segundo Reker et al., (2019) existem 354.597 ingredientes inativos e apesar destes serem sujeitos a testes para avaliar a sua toxicidade e segurança, alguns efeitos indesejáveis à saúde podem passar despercebidos durante os exames toxicológicos. Tem sido observado e reportado um aumento no número de reações adversas a medicamentos desencadeadas por certos

ingredientes, levando a reações alérgicas ou de intolerâncias. Existe pelo menos um potencial alergénio em 92,8% dos fármacos. A resposta a estes alergénios, normalmente surge em forma de urticária, angioedema, broncospasmo e anafilaxia. Alguns excipientes incluídos em formulações pediátricas como a lactose e sorbitol podem desencadear diarreia, no caso do álcool benzílico pode provocar toxicidade em neonatos e os adoçantes à base de aspartame podem originar convulsões e dores de cabeça (P. Chatterjee & M. Alvi, 2014; Reker et al., 2019).

Os alimentos ou substâncias derivadas de alimentos são utilizados como ingredientes, alguns deles a caseína do leite, amido de trigo e as lecitinas de ovo e soja, podem representar perigo para pessoas com alergia alimentar (Costa et al., 2019; Kelso, 2015).

No caso das pessoas com alergias alimentares é essencial saber se os medicamentos são isentos de alergénio. Um paciente que recorra a medicamentos com a finalidade de diminuir, por exemplo, sintomas gastrointestinais provenientes de reações alérgicas e estes medicamentos apresentarem na sua constituição ingredientes potencialmente alergénicos, pode resultar num agravamento dos sintomas (Plogsted, 2007; Reker et al., 2019).

É relevante ter em consideração dois tópicos: quais são os excipientes presentes no medicamento e qual é a sua origem. É possível que os ingredientes possam conter o alergénio e não apresentem risco para o paciente, devido aos processos a que são submetidos durante a produção dos medicamentos. Por outro lado também existe a possibilidade de um produto que não contém o alergénio inicialmente passar a ter durante o processo de fabrico por contaminação cruzada. Nestes casos é importante verificar junto do fabricante a fonte dos excipientes, embora nem sempre seja possível o fabricante dar garantias sobre a formulação das matérias-primas e se as mesmas contêm algum tipo de alergénio, por serem adquiridas a partir de fontes externas (Plogsted, 2007). Contudo, a origem das matérias-primas, bem como os produtos de degradação dos excipientes e a adição de aditivos e auxiliares de processamento devem ser do conhecimento do fornecedor do excipiente (Abrantes et al., 2016)

O glúten é um dos alergénios que pode ser encontrado nos medicamentos, em forma de excipiente, principalmente através de amido (Plogsted, 2007). Pode ser adicionado às formulações como aglutinante, diluente ou agente de desintegração (P. Chatterjee & M. Alvi, 2014). Alguns excipientes que aparecem nas diferentes formas farmacêuticas e

apresentam glúten na sua constituição são: amido de trigo, amido pré-gelatinizado, glicolato de amido sódico, corante de caramelo, dextrina, maltodextrina, dextrimaltose, dextrans ou qualquer outro excipiente que seja proveniente de trigo, aveia, centeio ou cevada. Pode também aparecer amido de milho e amido de batata, porém estes excipientes são isentos de glúten e como tal são seguros (Cruz, Cocchio, Lai, & Hermes-DeSantis, 2015; Plogsted, 2007).

Os dextrans, a dextrose, as dextrinas e os dextratos são os quatro “dex-ingredientes” usados na indústria farmacêutica. Todos eles derivam do amido, sendo que os dextrans derivam do amido de milho ou batata, a dextrose do amido de milho e os dextratos e as dextrinas podem derivar do amido de trigo, milho ou batata, e como tal não se devem considerar isentos de alergénio até se saber qual a sua fonte (Medicines Agency, 2018).

As leguminosas são também abundantemente utilizadas na indústria farmacêutica como espessantes, emulsionantes e estabilizadores através de gomas vegetais que são extraídas de sementes ou exsudados da planta. Estas são usadas em emulsões, loções, cremes, pastas dentífricas e inaladores (Costa et al., 2019).

Alguns aditivos alimentares com origem em leguminosas são a lecitina de soja (E 322), a goma de alfarroba (E 410), a goma de guar (E 412), a goma de adragante (E 413) e a goma-arábica (E 414). Destes aditivos, a goma adragante (E 413) e a goma arábica (E 414) são os que desencadeiam menos reações adversas. No caso da goma de guar (E 412) esta habitualmente desencadeia manifestações de rinite, asma e SAO, enquanto a goma de alfarroba (E 410) gera rinite e asma (Costa et al., 2019). A lecitina de soja desencadeia angioedema, urticária, exantema, dor de estômago e diarreia em pessoas com alergia à soja, amendoim, feijão, ervilha, lentilha (Medicines Agency, 2017a).

A soja em particular, é utilizada pelas suas propriedades a nível da solubilidade, elasticidade, viscosidade, adesividade, gelificação, agregação, absorção, emulsificação (Jedrusek-Golinska et al., 2019). Pode ser encontrada em inaladores, em comprimidos, supositórios e produtos cosméticos (Béliveau, Gaudreault, Goulet, Primeau, & Marcoux, 2008).

O óleo de amendoim está geralmente presente na constituição dos medicamentos como solvente para injeções intramusculares, vitaminas e como veículo para preparações

tópicas. É aconselhado a pacientes com alergia á soja a evitarem ingerir este excipiente (BMJ, 2017).

1.4.2. Rotulagem

Os ingredientes com origem em alimentos apresentam maior potencial alergénico (leite, soja, ovo, trigo, amendoim, peixes e crustáceos) e como tal são obrigados a constar nos rótulos. Esta é uma obrigação por parte das indústrias alimentares em Portugal, segundo a legislação, de forma a evitar o consumo acidental do alergénio (Costa et al., 2019).

Nos alimentos, vendidos ao consumidor final, deve ser indicado o teor de glúten como “glúten muito baixo” e “sem glúten” se não for superior a 100mg/kg e não for superior a 20mg/kg respetivamente, segundo o Regulamento da Comissão 41/2009 e o Regulamento de Execução (UE) n.º 828/2014 da Comissão (Medicines Agency, 2017b).

Na indústria farmacêutica também é muito relevante, informar o paciente sobre o teor de alergénios alimentares presentes nos medicamentos, como é o caso do glúten. Embora ainda não existam diretrizes para os níveis aceitáveis em medicamentos, recomenda-se a utilização dos mesmos níveis de teor que os usados nos alimentos. Esta informação permite uma escolha informada por parte dos pacientes e dos profissionais de saúde (Medicines Agency, 2017b).

No caso do glúten, para se determinar o seu teor presente no medicamento, pode ser calculado o teor existente no excipiente. Contudo, deve existir uma declaração com o nível máximo permitido a usar nas formulações, bem como a existência de uma menção em como o teor usado é improvável de causar reação em pessoas com alergia. Este tipo de medidas são importantes, por exemplo, no amido de trigo para os doentes celíacos (Medicines Agency, 2017b).

Todos os excipientes com ação conhecida (Tabela 6) devem constar na embalagem externa dos medicamentos, ao contrário dos excipientes integrantes de fórmulas parentéricas, oculares e tópicos que devem constar todos na embalagem externa ou, caso esta não exista, devem constar na embalagem primária segundo a Diretiva 2001/83 / CE (European Commission, 2018).

As informações a incluir no folheto informativo (FI), como as exemplificadas na tabela 6, podem ser redigidas na secção das contra-indicações ou nos avisos e precauções, efeitos

na capacidade de conduzir e utilizar máquinas, gravidez e aleitamento, efeitos indesejáveis (European Commission, 2018).

Tabela 6- Informação sobre os excipientes para o folheto informativo (adaptado de Commission guideline, 2017)

Nome	Via de administração	Limite	Informação para o folheto informativo	Comentários
Amido de trigo	Oral	Indicar em todos os casos em que o excipiente está presente no medicamento	<ul style="list-style-type: none"> – “Isento de glúten” se o conteúdo em glúten no medicamento for inferior a 20 ppm; – Uma “unidade de dose” não contem mais do que x microgramas de glúten; – Se tem alergia ao trigo não deve tomar este medicamento. 	O nome do excipiente na rotulagem deve ser: Amido de trigo.
Óleo de amendoim	Todas	Indicar em todos os casos em que o excipiente está presente no medicamento	<ul style="list-style-type: none"> – O medicamento contém óleo de amendoim (óleo de <i>arachis</i>); – Se for alérgico ao amendoim ou soja, não deve ingerir. 	<ul style="list-style-type: none"> – O óleo de amendoim purificado pode conter proteínas de amendoim. RCM: contraindicação.
Óleo de soja	Todas	Indicar em todos os casos em que o excipiente está presente no medicamento	<ul style="list-style-type: none"> – O medicamento contém óleo de soja; – Se for alérgico a amendoim ou a soja, não deve ingerir. 	RCM: contraindicação
Lecitina de soja	Todas	Indicar em todos os casos em que o excipiente está presente no medicamento	<ul style="list-style-type: none"> – O medicamento contém lecitina de soja. – Se for alérgico a soja ou amendoim, não deve ingerir. 	RCM: contraindicação

Os produtos à base de soja e amendoim, segundo a EMA, desde janeiro de 2006, devem ser tratados com alergénicos. Posto isto, foi proposto que fosse adicionado aos folhetos informativos a advertência “O medicamento contém lecitina de soja. Caso seja alérgico a soja ou amendoim, não use este medicamento”, em medicamentos composto por lecitina de soja e que sejam administrados por via intravenosa, retal ou por inalação (Béliveau et al., 2008).

A falta de informação sobre a origem dos ingredientes usados nos excipientes é a maior preocupação e um dos motivos para não haver garantias sobre a existência de alergénios nos medicamentos e se estes apresentam risco para os pacientes com alergias (Plogsted, 2007). Contudo, o facto de um medicamento poder desencadear reações alérgicas e intolerâncias, pode comprometer a adesão ao regime terapêutico por parte dos pacientes e o seu bem-estar. Por isso existe uma maior necessidade de aumentar a segurança dos medicamentos, visto a maioria possuir ingredientes causadores de reações adversas. Assim, se os ingredientes potencialmente causadores de reações adversas em pessoas com alergias alimentares, estiverem devidamente identificados nos rótulos é possível efetuar uma seleção mais consciente por parte dos médicos e farmacêuticos na escolha do fármaco. A FDA recomenda a colocação nos rótulos dos medicamentos como contendo glúten, uma vez que 18% dos fabricantes indicaram a presença deste alergénio nos seus medicamentos e 69% afirmaram que produzem medicamentos sem glúten mas apenas 17% efetuaram estudos aos seus produtos (Reker et al., 2019).

II. OBJETIVOS DO ESTUDO

O objetivo deste trabalho foi avaliar a informação que consta no Resumo das Características do Medicamento (RCM) para averiguar a existência de glúten e/ou soja como excipiente em medicamentos de diversos grupos farmacoterapêuticos, com AIM (Autorização de Introdução no Mercado) em Portugal.

III. MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi realizado entre fevereiro e outubro de 2020 com recurso à Base de dados nacional de medicamentos de uso humano (INFOMED) (<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fó/>).

Procedeu-se à pesquisa de excipientes contendo glúten e soja, através do RCM dos fármacos cuja AIM está aprovada em Portugal.

De acordo com a classificação da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), foram estudados medicamentos pertencentes aos seguintes grupos farmacoterapêuticos:

- Antibacterianos:
 - Sub-grupo 1.1.1 - Penicilinas
 - Sub-grupo 1.1.2 – Cefalosporina 1^a e 2^a geração
- Paracetamol: Grupo 2.10 - Analgésicos e antipiréticos
- Ácido Acetilsalicílico:
 - Grupo 2.10- Analgésicos e Antipiréticos
 - Grupo 3.7 – Antidislipídemicos
 - Grupo 4.3.1.3 – Antiagregantes plaquetários
- Antiasmáticos e Broncodilatadores: Grupo 5.1

Esta seleção baseou-se nas indicações farmacoterapêuticas, nomeadamente nos medicamentos com uma prescrição significativa em crianças (antibacterianos, analgésicos e antipiréticos, antiasmáticos), bem como alguns dos mais dispensados em farmácias e não sujeitos a receita médica, como no caso dos analgésicos e antipiréticos.

Procedeu-se à elaboração de uma listagem com base na análise do RCM de cada fármaco, nomeadamente a lista de excipientes na secção 6.1 e foi verificada a presença de glúten e soja (Tabela 7).

Tabela 7- Substâncias pesquisadas na lista de excipientes no RCM de cada fármaco

Glúten	Soja
Trigo	Soja
Centeio	Lecitina
Cevada	Tocoferóis naturais (E306)
Seitan	Produzido através de óleo vegetal
Semolina	Fitoesteróis e ésteres de fitoesterol de fontes de soja
Farelo	Goma xantana
Malte	
Xarope de glicose	
Amido <ul style="list-style-type: none"> - Amido gelatinizado - Amido pré-gelatinizado - Carboximetilamido sódico - Amido pré-gelificado - Amido modificado 	
Aveia	
Dextrose	
Maltodextrinas à base de trigo	

Os critérios de inclusão dos fármacos foram:

- possuir AIM aprovada em Portugal;
- possuir RCM disponível no INFOMED;
- pertencer aos primeiros 165 medicamentos da listagem do INFOMED;
- Conter um dos princípios ativos indicados anteriormente (Penicilinas, Cefalosporinas 1ª e 2ª geração, paracetamol, ácido acetilsalicílico, antiasmático ou broncodilatador).

Foram incluídos no estudo os fármacos quer fossem pediátricos ou para adultos, genéricos ou de marca, medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) ou medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e independentemente da sua forma farmacêutica.

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica recorrendo a bases de dados e motores de busca como o PubMed®, Medscape, Cochrane, Google Scholar de forma a redigir o enquadramento teórico. Esta pesquisa foi realizada com base nas palavras-chave: Alergy, soy, glúten, food allergy, food intolerance, food sensitivity, glúten allergy, soy allergy, food adverse reactions, pharmaceutical excipients, allergic reactions, excipients allergy, package leaflet, labelling.

Os medicamentos analisados em cada grupo farmacoterapêutico foram agrupados segundo a presença dos alérgenos na sua composição, nomeadamente, em medicamentos com glúten, medicamentos com soja e medicamentos com glúten e soja. Foi também comparada a presença destes alérgenos em medicamentos de marca/genéricos.

IV. RESULTADOS

Foram analisados no estudo 552 medicamentos, dos quais: 165 continham Paracetamol, 165 Antibacterianos, 165 Antiasmáticos e Broncodilatadores e 57 continham Ácido Acetilsalicílico.

Em cada um foi verificada a presença de dois alergénios, soja e glúten.

Após a análise dos respetivos RCM, verificou-se que não estavam isentos de alergénio (NIA) em cada grupo estudado:

- 56 medicamentos com paracetamol
- 19 medicamentos Antibacterianos
- 1 medicamentos Antiasmático e broncodilatador
- 20 medicamentos com AAS

Estes resultados estão apresentados na Figura 4.

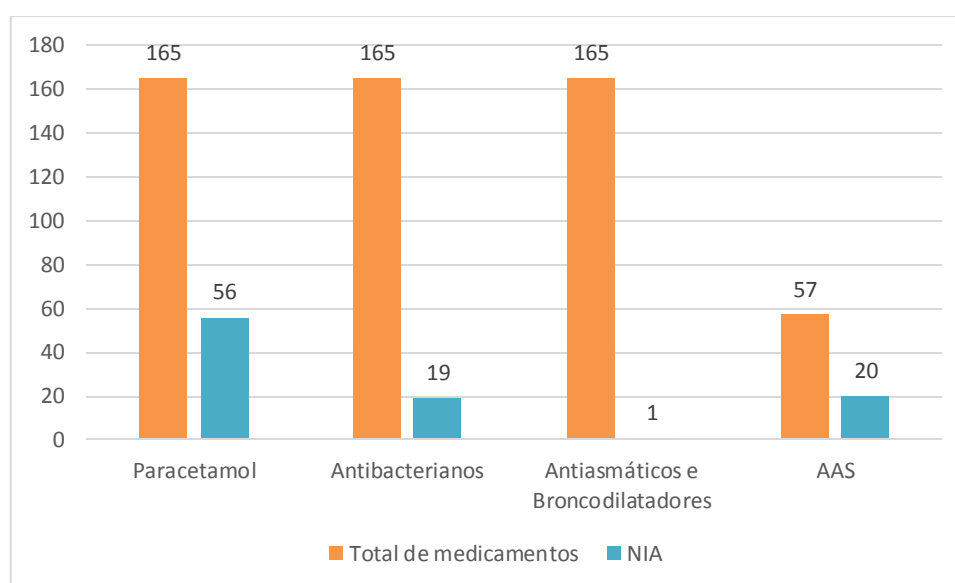


Figura 4-Número total de medicamentos e medicamentos não isentos de alergénio, de cada um dos grupos estudados

Destes medicamentos, apresentavam glúten na sua constituição:

- 45 medicamentos com paracetamol,
- 9 antibacterianos,
- 1 antiasmático e broncodilatador,
- 9 medicamentos com AAS.

Relativamente à soja, apresentava-se em:

- 11 medicamentos com paracetamol,
- 9 antibacterianos,
- 5 medicamentos com AAS.

Em relação à soja em conjunto com glúten, estavam presentes em simultâneo em:

- 1 antibacteriano,
- 6 medicamentos com AAS.

Na figura 5 é apresentado uma sinopse destes resultados.

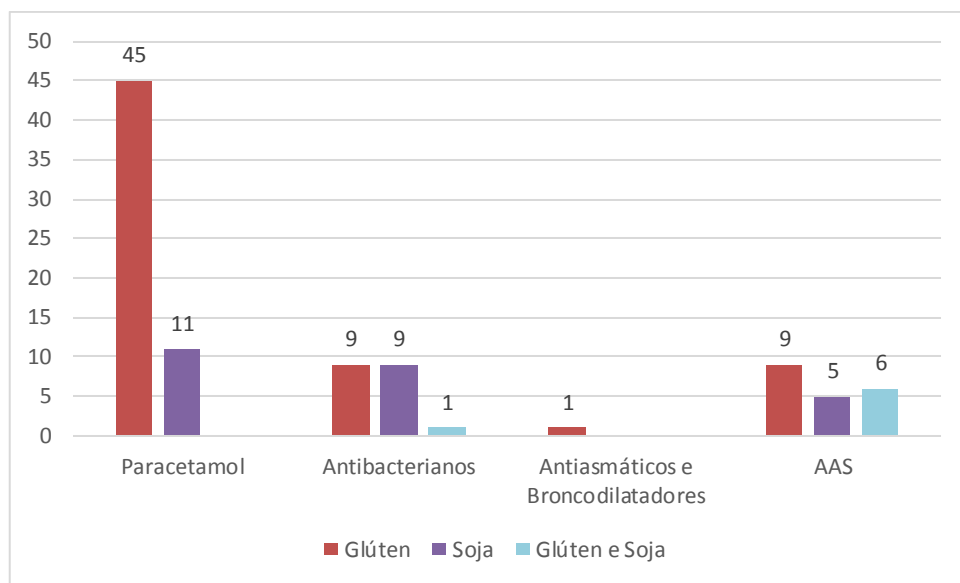


Figura 5- Número de medicamentos não isentos de alergénio (glutén e/ou soja)

Apesar dos medicamentos que continham o alergénio terem sido classificados como “não limpos”, os restantes medicamentos não podem ser considerados totalmente isentos de alergénio, tendo em conta que podem existir contaminações cruzadas durante o processo de fabrico.

Não foram também considerados como tendo alergénio alguns medicamentos que apresentavam na lista de excipientes do seu RCM corantes (por exemplo corante vermelho e amarelo de tartrazina), essências (por exemplo essência de limão e laranja) e aromas (por exemplo aroma de morango e laranja), pois não foram encontradas evidências de que continham na sua composição os alergénios em estudo.

1.5. Pesquisa em medicamentos com Paracetamol

Nos medicamentos com paracetamol estudados (N=165), 56 não estavam isentos de alergénio, dos quais 45 (27,27%) continham glúten e 11 (6,67%) continham soja como excipiente no RCM (Figura 6).

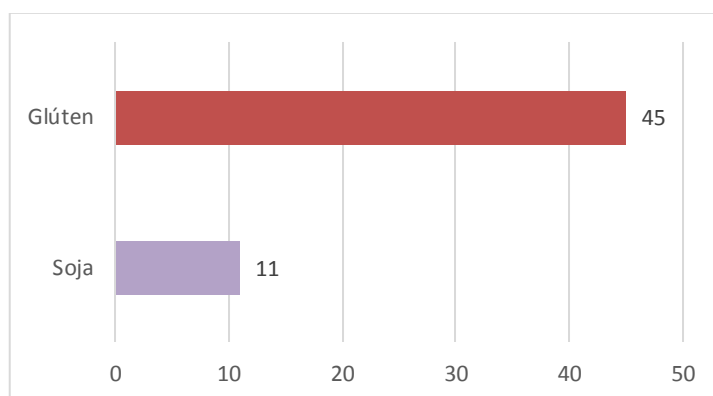


Figura 6- Número de medicamentos com Paracetamol não isentos de alergénio

Dos medicamentos com paracetamol não isentos de alergénio, a prevalência dos alergénios em medicamentos de marca (N=27) foi menor que nos medicamentos genéricos (N=29). Dos medicamentos de marca, 19 continham glúten e 8 continham soja, enquanto que nos medicamentos genéricos, 26 continham glúten e 3 continham soja.

Da análise dos dados, verifica-se que os medicamentos que contêm glúten apresentam na sua constituição amido de variadas formas, sendo que os excipientes mais prevalentes são o amido pré-gelificado e amido pré-gelatinizado (Tabela 8).

Tabela 8- Medicamentos com Paracetamol com glúten na lista de excipientes

Medicamento	Glúten
Ben-u-ron 650 mg comprimidos	Carboximetilamido sódico
Holdofeb 500 mg comprimidos	Amido pré-gelificado
Naipol 1000 mg comprimido revestido por película	Amido pré-gelificado
Naipol 500 mg comprimido revestido por película	Amido pré-gelificado
Neogrip 500 mg comprimidos	Carboximetilamido sódico
Nuridol 500 mg comprimidos	Amido pré-gelificado
Pacimol 500 mg Comprimido	Amido pré-gelificado
Padolieve, 1000 mg Comprimido revestido por película	Amido pré-gelificado
Padolieve, 500 mg Comprimido revestido por película	Amido pré-gelificado
Panadol, 1000 mg Comprimido revestido	Amido pré-gelificado

Tabela 8 (continuação) -Medicamentos com Paracetamol com glúten na lista de excipientes

Medicamento	Glúten
Panadol, 500 mg Comprimido revestido por película	Amido pré-gelificado
Panasorbe, 500 mg Comprimido	Amido
Paracetamol Accel 1000 mg Comprimidos	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol Accel 500 mg Comprimido	Carboximetilamido sódico
Paracetamol APceuticals, 500 mg Comprimido	Amido pré-gelificado
Paracetamol Azevedos, 1000 mg Comprimido	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol Azevedos, 500 mg Comprimido	Amido pré-gelificado
Paracetamol Bakuk, 500 mg Comprimido	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol Basi, 500 mg comprimido	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol ben-u-ron 40 mg/ml xarope	Goma adraganta
Paracetamol Bluepharma, 500 mg, comprimidos	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol Dinepar, 500 mg, comprimidos	Amido pré-gelificado e carboximetilamido sódico
Paracetamol Farmalider 500 mg granulado orodispersível	Carboximetilamido sódico
Paracetamol Farmoz, 1000 mg comprimido	Amido pré-gelificado
Paracetamol Farmoz, 500 mg comprimido	Amido pré-gelificado
Paracetamol Fuzix, 1000 mg Comprimido	Amido pré-gelificado
Paracetamol Generic Specialty Pharma, 1000 mg Comprimido revestido por película	Amido pré-gelificado
Paracetamol Generic Specialty Pharma, 500 mg Comprimido revestido por película	Amido pré-gelificado
Paracetamol Generis, 1000 mg Comprimido	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol Generis 500 mg Comprimidos	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol GP, 1000 mg Comprimido	Amido pré-gelificado
Paracetamol Labesfal, 1000 mg Comprimido	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol Medinfar, 1000 mg Comprimido	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol Nawal, 1000 mg Comprimido	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol Nideran, 500 mg Comprimido	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol Pentafarma, 1000 mg Comprimido	Amido pré-gelificado
Paracetamol Pentafarma, 500 mg Comprimido	Amido pré-gelificado
Paracetamol Repelm, 1000 mg Comprimido revestido por película	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol Repelm, 500 mg Comprimido revestido por película	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol Stelma, 500 mg Comprimido	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol Tolife 1000 mg Comprimidos	Amido pré-gelatinizado
Paracetamol Wellsmed, 500 mg, comprimidos	Amido pré-gelificado e carboximetilamido sódico
Paralgam 1000 mg Comprimidos revestidos por película	Amido pré-gelificado
Paralgam 500 mg Comprimidos revestidos por película	Amido pré-gelificado
Paramolan, 500 mg, comprimidos	Amido pré-gelatinizado

Relativamente aos medicamentos não isentos do alergénio soja, foi encontrado na sua composição excipientes como a lecitina e a goma xantana como se pode constatar na tabela 9.

Tabela 9- Medicamentos com Paracetamol com Soja na lista de excipientes

Medicamento	Soja
Butilescopolamina + Paracetamol	
Buscopan Compositum N 10 mg + 800 mg supositórios	Lecitina
Paracetamol	
Paracetamol Wynn 40 mg/ml Xarope	Goma xantana
Ben-u-ron 1000 mg supositórios "Adulto"	Lecitina
Ben-u-ron 500 mg supositórios	Lecitina
Paracetamol Accel 500 mg supositório	Lecitina
Paracetamol Accel 1000 mg supositório	Lecitina
Paracetamol Basi 40 mg/ml suspensão oral	Goma xantana
Paracetamol Farnoz, 40 mg/ml Xarope	Goma xantana
Paracetamol Generis, 40 mg/ml Xarope	Goma xantana
Paracetamol Nocegap, 40 mg/ml Xarope	Goma xantana
Paracetamol Worldrugs 40 mg/ml xarope	Goma xantana

1.6. Pesquisa em Antibacterianos

Nos medicamentos Antibacterianos estudados (N=165), 19 não estavam isentos de alergénio, dos quais 9 (5,45%) continham glúten, 9 (5,45%) continham soja e 1 (0,61%) continha os dois alergénios como excipiente no RCM (Figura 7).

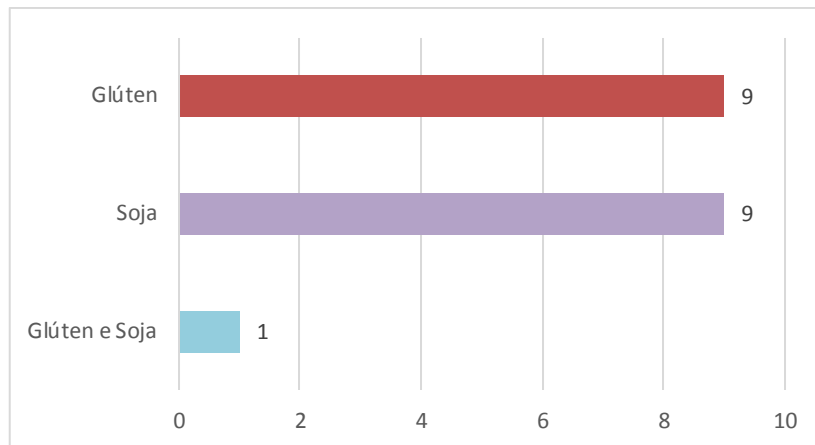


Figura 7- Número de medicamentos Antibacterianos não isentos de alérgeno

Dos medicamentos Antibacterianos não isentos de alérgeno, a prevalência dos alérgenos em medicamentos de marca (N=15) foi maior do que em medicamentos genéricos (N=4). Dos 15 medicamentos de marca, 5 continham glúten, 9 continham soja e 1 continha glúten e soja em simultâneo, enquanto que os 4 medicamentos genéricos não limpos apresentavam glúten.

Da análise dos dados, verifica-se que os medicamentos que contêm glúten apresentam na sua constituição amido de variadas formas (Tabela 10).

Tabela 10- Medicamentos Antibacterianos com glúten na lista de excipientes

Medicamento	Glúten
Amoxicilina	
Amoxicilina Generis 1000 mg Comprimidos	Amido
Amoxicilina Sandoz 1000 mg Comprimidos dispersíveis	Amido solúvel
Cefazolina	
Zepilen, 1000 mg, pó para solução injetável ou para perfusão	Carboximetilamido sódico
Cefradina	
Cefradur, 500 mg, Cápsulas	Carboximetilamido sódico
Cefaclor	
Ceclor, 500 mg, cápsulas	Amido pré-gelificado
Ceclor, 250 mg/5 ml, Pó para suspensão oral	Amido pré-gelificado
Ceclor, 375 mg/5 ml, Pó para suspensão oral	Amido pré-gelificado
Cefaclor Labesfal, 250 mg/5 ml, Granulado para suspensão oral	Amido
Cefaclor Labesfal, 500 mg, Cápsulas	Amido
Cefeprozil	
Procef, 500 mg, Comprimido	Carboximetilamido sódico

Relativamente aos medicamentos não isentos do alergénio soja, foi encontrado na sua composição excipientes como a lecitina e a goma xantana como se pode constatar na tabela 11

Tabela 11- Medicamentos Antibacterianos com soja na lista de excipientes

Medicamento	Soja
Benzilpenicilina Benzatínica	
Lentocilin S 1200, 1 200 000 UI/4 ml, Pó e veículo para suspensão injetável	Lecitina
Lentocilin S 2400, 2 400 000 UI/6,5 ml, Pó e veículo para suspensão injetável	Lecitina
Benzilpenicilinas e Fenoximetilpenicilina	
Lentocilin 6.3.3, 600 000 UI + 300 000 UI + 300 000 UI, Pó e veículo para suspensão injetável	Lecitina
Amoxicilina	
Clamoxyl 250 mg/5 ml pó para suspensão oral	Goma xantana
Clamoxyl 500 mg/5 ml pó para suspensão oral	Goma xantana
Flucloxacilina	
Floxapen, 250 mg/5 ml, Pó para suspensão oral	Goma xantana
Cefaclor	
Ceclor, 375 mg/5 ml, Pó para suspensão oral	Goma xantana
Cefuroxima	
Zipos 125 mg/5 mL granulado para suspensão oral	Goma xantana
Zipos 250 mg/5 mL granulado para suspensão oral	Goma xantana
Zoref 125 mg/5 ml granulado para suspensão oral	Goma xantana

1.7. Pesquisa em Antiasmáticos e Broncodilatadores

Nos medicamentos Antiasmático e Broncodilatadores estudados (N=165), verificou-se que apenas 1 (0,61%) medicamento apresentava o glúten como excipiente no RCM (Figura 8).

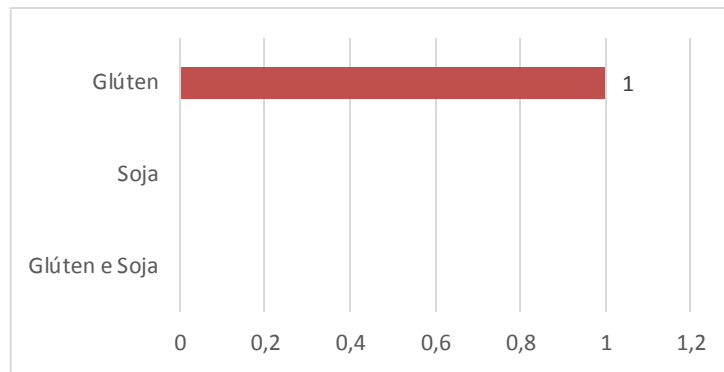


Figura 8- Número de medicamentos Antiasmáticos e Broncodilatadores não isentos de alergénio

O único medicamento desta categoria com presença de alergénio era de marca.

Da análise dos dados, verifica-se que o medicamento que contém glúten apresenta na sua composição amido de trigo (Tabela 12).

Tabela 12- Medicamentos Antiasmáticos e Broncodilatadores com Glúten na lista de excipientes

Medicamento	Glúten
Onsudil 0.05 mg, Comprimido	Amido de trigo

1.8. Pesquisa em medicamentos com AAS

Relativamente aos medicamentos com AAS foram analisados todos os que constavam na lista do INFOMED, num total de 57 medicamentos. Dos medicamentos estudados 20 não estavam isentos de alergénio, dos quais 9 (15,79%) continham glúten, 5 (8,77%) continham soja e 6 (10,53%) continham ambos os alergénios como excipiente no RCM (Figura 9).

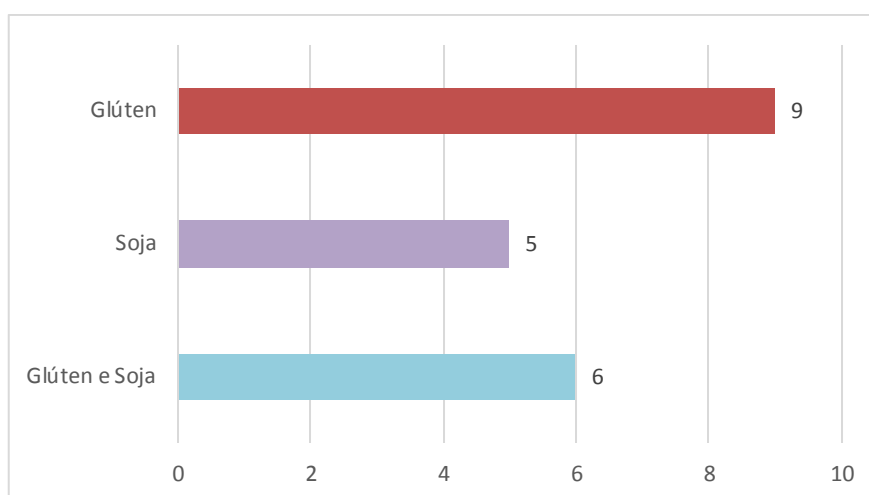


Figura 9- Número de medicamentos com AAS não isentos de alergénio

Dos medicamentos não isentos de alergénio, a prevalência dos alergénios em medicamentos de marca (N=19) foi muito superior quando comparada com a presença dos alergénios nos medicamentos genéricos (N=1). Apenas um medicamento genérico não limpo apresenta glúten na sua composição, enquanto que nos medicamentos de marca 8 continham glúten, 5 continham soja e 6 continham glúten e soja em simultâneo.

Da análise dos dados, verifica-se que os medicamentos que contêm glúten apresentam na sua constituição amido de variadas formas, sendo que existe uma maior prevalência do excipiente amido pré-gelificado e carboximetilamido sódico (Tabela 13).

Tabela 13- Medicamentos com AAS com Glúten na lista de excipientes

Medicamento	Glúten
AAS	
AAS 500mg comprimidos	Amido
Acido Acetilsalicílico Bluepharma 100 mg comprimidos revestidos por película	Amido pré-gelatinizado
Acido Acetilsalicílico Bluepharma 150 mg comprimidos revestidos por película	Amido pré-gelatinizado
Acido Acetilsalicílico Bluepharma 75 mg comprimidos revestidos por película	Amido pré-gelatinizado
Acido acetilsalicílico + Atorvastatina + Ramipril	
Trinomia 100 mg + 40 mg + 10 mg cápsulas	Amido pré-gelificado, Carboximetilamido sódico
Trinomia 100 mg + 40 mg + 5 mg cápsulas	Amido pré-gelificado, Carboximetilamido sódico
Trinomia 100 mg + 40 mg + 2,5 mg cápsulas	Amido pré-gelificado, Carboximetilamido sódico
Trinomia 100 mg + 20 mg + 10 mg cápsulas	Amido pré-gelificado, Carboximetilamido sódico
Trinomia 100 mg + 20 mg + 5 mg cápsulas	Amido pré-gelificado, Carboximetilamido sódico
Trinomia 100 mg + 20 mg + 2,5 mg cápsulas	Amido pré-gelificado, Carboximetilamido sódico
Acido acetilsalicílico + Pseudoefedrina	
Aspirina Complex 500 mg + 30 mg Granulado para Suspensão Oral	Amido modificado
Clopidogrel + Acido acetilsalicílico	
Clopidogrel + ASA Strami, 75 mg + 75 mg, cápsulas	Amido pré-gelificado
Clopidogrel + ASA Strami, 75 mg + 100 mg, cápsulas	Amido pré-gelificado
Hemopassduo, 75 mg + 75 mg, cápsulas	Amido pré-gelificado
Hemopassduo, 75 mg + 100 mg, cápsulas	Amido pré-gelificado

Relativamente aos medicamentos não isentos do alergénio soja, foi encontrado na sua composição excipientes como a lecitina e a goma xantana como se pode constatar na tabela 14.

Tabela 14- Medicamentos com AAS com Soja na lista de excipientes

Medicamento	Soja
Ácido acetilsalicílico + Atorvastatina + Ramipril	
Trinomia 100 mg + 40 mg + 10 mg cápsulas	Lecitina, Goma xantana
Trinomia 100 mg + 40 mg + 5 mg cápsulas	Lecitina, Goma xantana
Trinomia 100 mg + 40 mg + 2,5 mg cápsulas	Lecitina, Goma xantana
Trinomia 100 mg + 20 mg + 10 mg cápsulas	Lecitina, Goma xantana
Trinomia 100 mg + 20 mg + 5 mg cápsulas	Lecitina, Goma xantana
Trinomia 100 mg + 20 mg + 2,5 mg cápsulas	Lecitina, Goma xantana
Bisoprolol + Ácido acetilsalicílico	
Concor ASA 10 mg + 100 mg cápsulas	Lecitina, Goma xantana
Concor ASA 5 mg + 100 mg cápsulas	Lecitina, Goma xantana
Rosuvastatina + Ácido acetilsalicílico	
Rosuvastatina + Ácido acetilsalicílico ratiopharm 5 mg + 100 mg, cápsulas	Lecitina, Goma xantana
Rosuvastatina + Ácido acetilsalicílico ratiopharm 10 mg + 100 mg, cápsulas	Lecitina, Goma xantana
Rosuvastatina + Ácido acetilsalicílico ratiopharm 20 mg + 100 mg, cápsulas	Lecitina, Goma xantana

Os resultados preliminares deste trabalho foram apresentados sob a forma de poster em dois Congressos Científicos (Anexo I e II).

1.9. Discussão de Resultados

Da análise dos 552 medicamentos, através dos RCM, foi possível verificar que, 64 (11,59%) constam como não isentos de glúten 25 (4,53%) como não isentos do alergénio soja e 7 (1,27%) como não isentos de glúten e soja em simultâneo.

Os medicamentos com paracetamol na sua constituição foram os que apresentaram uma maior presença do alergénio glúten (N=45), seguindo-se os medicamentos com AAS e o grupo dos antibacterianos com a mesma prevalência (N=9) e por fim o grupo dos antiasmáticos e broncodilatadores (N=1). No caso do alergénio soja, verificou-se também em maior número em medicamentos com paracetamol (N=11), seguindo-se dos antibacterianos (N=9) e por fim os medicamentos com AAS (N=5). Os medicamentos com ácido acetilsalicílico foram os que demonstraram uma maior presença dos dois alergénios em conjunto (N=6), seguindo-se dos medicamentos antibacterianos (N=1).

Para os medicamentos com glúten na sua composição, verificou-se que a maioria destes apresenta como excipiente amido pré-gelificado, amido pré-gelatinizado e carboximetilamido sódico. Que segundo a literatura podem ser responsáveis por causar reações graves em pacientes com patologias relacionadas ao glúten, mesmo em doses baixas (Reker et al., 2019). No caso dos medicamentos com soja, todos eles apresentaram como excipientes a lecitina e a goma xantana.

Da comparação entre medicamentos de marca e genérico, pode verificar-se que não há relação entre a marca/genérico e o uso de alergénio como excipientes, apesar de se ter registado uma maior presença de alergénio nos medicamentos de marca. Dos 56 medicamentos com paracetamol NIA, 29 eram genéricos, enquanto 27 eram de marca. Nos 19 medicamentos antibacterianos NIA, apenas 4 eram genéricos, enquanto 15 eram de marca. Por fim, o único medicamento antiasmático NIA era de marca. Dos 20 medicamentos com ácido acetilsalicílico NIA, apenas um era genérico, enquanto 19 eram de marca.

Foi realizado um estudo semelhante, com o objetivo de realizar um banco de dados com os medicamentos com o alergénio glúten na sua composição, de forma a facilitar a prescrição dos medicamentos em indivíduos com doença celíaca por parte dos médicos.

Foram analisados 84 medicamentos de várias formas farmacêuticas, dos quais 2 foram identificados como contendo glúten e 23 como isentos de glúten. Os restantes 59 medicamentos foram identificados como inconclusivos, pela falta de garantias por parte dos fabricantes contaminação durante a produção (Cruz et al., 2015).

Um outro estudo realizado a 63 medicamentos dermatológicos, apenas formas farmacêuticas orais, identificou 3 medicamentos como contendo soja e ainda identificaram 7 medicamentos como seguros e livres de glúten (Noiles & Vender, 2010).

V. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos no estudo permitiram concluir que dos 552 medicamentos analisados, 96 (17,39%) não estavam isentos de alergénio (soja e/ou glúten), tendo sido verificada uma maior prevalência da utilização do alergénio glúten como excipiente em relação à soja. Verificou-se que o grupo dos medicamentos com paracetamol apresentou maior prevalência de alergénios como excipientes, num total de N=56, dos quais 45 com glúten e 11 com soja. O glúten e soja usados em simultâneo nas preparações foi mais prevalente no grupo dos medicamentos com AAS (N=6).

O facto de poder existir a possibilidade de contaminação cruzada durante o processo de desenvolvimento, nos restantes 456 medicamentos onde não foi encontrada referência no RCM aos alergénios glúten e soja, e pelo facto de não terem sido contactados os laboratórios responsáveis, não é possível afirmar que estes medicamentos são totalmente isentos de alergénio.

Uma vez que não existe garantias quanto à presença destes alergénios, existe sempre a possibilidade de se colocar em risco a segurança de doentes com alergia à soja ou com distúrbios relacionados com o glúten (por exemplo doentes celíacos). Seria por isso, importante que se tornasse obrigatório, à semelhança do que acontece com alguns alimentos, a colocação de uma referência à presença destes e de outros alergénios no rótulo dos medicamentos, de forma a oferecer uma maior segurança aos consumidores.

Neste estudo comparou-se a presença de alergénios entre os medicamentos de marca e genéricos, visto os medicamentos genéricos poderem não conter os mesmos excipientes que os usados nos medicamentos de marca. A presença de glúten e soja por via dos excipientes mostrou ser mais prevalente em medicamentos de marca (N=62) do que em medicamentos genéricos (N=34). Contudo, em todas as categorias foi verificada a presença de medicamentos NIA tanto em medicamentos de marca, como em genéricos, exceto no grupo dos medicamentos antiasmáticos, em que apenas foi verificada a presença de um medicamento não isento de alergénios que era de marca.

A maioria dos medicamentos que apresenta na sua composição os alergénios glúten e/ou soja como excipientes destinam-se tanto a crianças como a adultos. Pelo facto de estarem presentes em inúmeras formulações pediátricas, e de acordo com a literatura este ser o grupo onde a prevalência das alergias alimentares é maior, é necessário estar alerta para o potencial risco proveniente da prescrição/ administração destes medicamentos.

Por esta razão, torna-se importante efetuar mais estudos relativos à existência de glúten e/ou soja como excipientes em medicamentos, atendendo ao facto de a literatura reportar casos de reações adversas após a sua administração.

É de salientar também a importância dos fabricantes estarem sensibilizados para diminuir/remover a presença de alergénios alimentares nas suas formulações. Os profissionais de saúde devem também estar sensibilizados para este tema e alerta para o facto dos medicamentos poderem conter na sua composição excipientes provenientes de alimentos e poderem desencadear inúmeras manifestações clínicas em pessoas com alergias/ intolerâncias alimentares. Deste modo, estes profissionais devem estar informados sobre estas questões, de forma a poderem prescrever, dispensar ou até mesmo aconselhar devidamente, sem colocar em risco o paciente.

De salientar ainda que seria relevante se no INFOMED fosse possível efetuar a pesquisa por excipiente/alergénio presente nos medicamentos, de forma a esclarecer as dúvidas dos profissionais de saúde e diminuir possíveis erros de prescrição.

VI. BIBLIOGRAFIA

- Abrantes, G., Duarte, D., & Reis, C. P. (2016). An Overview of Pharmaceutical Excipients : Safe or Not Safe? *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105, 2019–2026. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.03.019>
- Balakireva, A. V., & Zamyatnin, A. A. (2016). Properties of gluten intolerance: Gluten structure, evolution, pathogenicity and detoxification capabilities. *Nutrients*, 8(10), 1–27. <https://doi.org/10.3390/nu8100644>
- Béliveau, S., Gaudreault, P., Goulet, L., Primeau, M. N., & Marcoux, D. (2008). Type I hypersensitivity in an asthmatic child allergic to peanuts: Was soy lecithin to blame? *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 12(1), 27–30. <https://doi.org/10.2310/7750.2007.00031>
- Biesiekierski, J. R. (2017). What is gluten? *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 32(1), 78–81. <https://doi.org/10.1111/jgh.13703>
- BMJ. (2017). Medicines, excipients, and dietary intolerances. *Drug and Therapeutics Bulletin*, 358, 10–13. <https://doi.org/10.1136/bmj.j3468>
- Cabanillas, B. (2020). Gluten-related disorders: Celiac disease, wheat allergy, and nonceliac gluten sensitivity. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(15), 2606–2621. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1651689>
- Canani, R. B., Pezzella, V., Amoroso, A., Cozzolino, T., Di Scala, C., & Passariello, A. (2016). Diagnosing and treating intolerance to carbohydrates in children. *Nutrients*, 8(157), 1–16. <https://doi.org/10.3390/nu8030157>
- Chatterjee, C., Gleddie, S., & Xiao, C.-W. (2018). Soybean Bioactive Peptides and Their Functional Properties. *Nutrients*, 1–16. <https://doi.org/10.3390/nu10091211>
- Chatterjee, P., & M. Alvi, M. (2014). Excipients and Active Pharmaceutical Ingredients. In D. Bar-Shalom & K. Rose (Eds.), *Pediatric Formulations: A Roadmap, AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series* (Vol. 11, pp. 347–361). <https://doi.org/10.1007/978-1-4899-8011-3>
- Cianferoni, A. (2016). Wheat allergy: Diagnosis and management. *Journal of Asthma and Allergy*, 9, 13–25. <https://doi.org/10.2147/JAA.S81550>
- Commission guideline, E. Annex-Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use, Pub. L. No. EMA/CHMP/302620/2017, 1 (2017).
- Conselho da União Europeia. REGULAMENTO DE EXECUÇÃO (UE) N.º 828/2014

- DA COMISSÃO de 30 de julho de 2014, Jornal Oficial da União Europeia § (2014). Portugal.
- Costa, C., Prates, S., & Carrapatoso, I. (Eds.). (2019). *Alergia Alimentar: conceitos, conselhos e precauções* (2ª Edição). BIAL.
- Cruz, J. E., Cocchio, C., Lai, P. T., & Hermes-DeSantis, E. (2015). Gluten content of medications. In *Am J Health-Syst Pharm* (Vol. 72, pp. 54–60). <https://doi.org/10.2146/ajhp140153>
- European Commission. Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products of human use., 2 Guidelines. § (2018). Retrieved from https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/guidelines_excipients_march2018_en.pdf
- Falcão, H., Lunet, N., Lopes, C., & Barros, H. (2004). Food hypersensitivity in Portuguese adults. *European Journal of Clinical Nutrition*, 58(12), 1621–1625. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602017>
- Grabhenrich, L. B. (2016). Epidemiologische Daten zur Nahrungsmittelallergie in Europa. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 59(6), 745–754. <https://doi.org/10.1007/s00103-016-2358-z>
- Guandalini, S., & Newland, C. (2011). Differentiating food allergies from food intolerances. *Current Gastroenterology Reports*, 13(5), 426–434. <https://doi.org/10.1007/s11894-011-0215-7>
- Gupta, R. S., Dyer, A. A., Jain, N., & Greenhawt, M. J. (2013). Childhood Food Allergies: Current Diagnosis, Treatment, and Management Strategies. *Mayo Clinic Proceedings*, 88(5), 512–526. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.03.005>
- Iweala, O. I., Choudhary, S. K., & Commins, S. P. (2018). Food Allergy. *Small Intestine Compliance*, 1–11. <https://doi.org/10.1007/s11894-018-0624-y>.Food
- Jedrusek-Golinska, A., Piasecka-Kwiatkowska, D., Zielinska, P., Zielinska-Dawidziak, M., Szymandera-Buszka, K., & Hes, M. (2019). Soy preparations are potentially dangerous factors in the course of a food allergy. *Foods*, 8(12), 13. <https://doi.org/10.3390/foods8120655>
- Kelso, J. M. (2015). Potential food allergens in medications. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133(6), 1509–1518. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.03.011>
- Lin, C. H. (2019). Food allergy: What it is and what it is not? *Current Opinion in Gastroenterology*, 35(2), 114–118.

- <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000506>
- Lock, R. J., & Unsworth, D. J. (2011). Food allergy: Which tests are worth doing and which are not? *Annals of Clinical Biochemistry*, 48(4), 300–309. <https://doi.org/10.1258/acb.2011.011011>
- Lomer, M. C. E. (2015). Review article: The aetiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 41(3), 262–275. <https://doi.org/10.1111/apt.13041>
- Lozoya-Ibáñez, C., Morgado-Nunes, S., Rodrigues, A., Lobo, C., & Taborda-Barata, L. (2016). Prevalence and clinical features of adverse food reactions in Portuguese adults. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, 12(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13223-016-0139-8>
- Manuyakorn, W., & Tanpowpong, P. (2019). Cow milk protein allergy and other common food allergies and intolerances. *Paediatrics and International Child Health*, 39(1), 32–40. <https://doi.org/10.1080/20469047.2018.1490099>
- Matricardi, P. M., Kleine-Tebbe, J., Hoffmann, H. J., Valenta, R., Hilger, C., Hofmaier, S., ... Ollert, M. (2016). EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatric Allergy and Immunology*, 27, 1–250. <https://doi.org/10.1111/pai.12563>
- McAllister, B. P., Williams, E., & Clarke, K. (2019). A Comprehensive Review of Celiac Disease/Gluten-Sensitive Enteropathies. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 57(2), 226–243. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8691-2>
- Medicines Agency, E. Soya-bean lecithin herbal summary (2017). Retrieved from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Summary_of_assessment_report_for_the_public/2018/01/WC500240968.pdf
- Medicines Agency, E. Wheat starch (containing gluten) used as excipients Report published in support of the ‘ Questions and answers on wheat starch (containing gluten) used as excipients in medicinal products for human use’ (2017).
- Medicines Agency, E. Information for the package leaflet regarding polysorbates used as excipients in medicinal products for human use, European medicines agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. § (2018).
- Melini, V., & Melini, F. (2019). Gluten-free diet: Gaps and needs for a healthier diet. *Nutrients*, 11(1). <https://doi.org/10.3390/nu11010170>
- Mullin, G. E., Swift, K. M., Lipski, L., Turnbull, L. K., & Rampertab, S. D. (2010). Testing for food reactions: The good, the bad, and the ugly. *Nutrition in Clinical Practice*, 25(2), 192–198. <https://doi.org/10.1177/0884533610362696>

- National Institute of Allergy and Infectious Diseases. (2010). *Food Allergy: An Overview*. National Institutes of Health.
- Noiles, K., & Vender, R. (2010). Are excipients really inert ingredients? A review of adverse reactions to excipients in oral dermatologic medications in Canada. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, *14*(3), 105–114. <https://doi.org/10.2310/7750.2010.09027>
- Nunes, M., Barros, R., Moreira, P., Moreira, A., & Almeida, M. (2012). *Alergia Alimentar*. (P. Cunha, R. Matias Lima, & P. Graça, Eds.). Porto.
- Ochfeld, E. N., & Pongracic, J. A. (2019). Food allergy: Diagnosis and treatment. *Allergy and Asthma Proceedings*, *40*(6), 446–449. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4268>
- Oriel, R. C., & Wang, J. (2019). Diagnosis and Management of Food Allergy. *Pediatric Clinics of NA*, *66*(5), 941–954. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2019.06.002>
- Ortiz, C., Valenzuela, R., & Lucero Alvarez, Y. (2017). Celiac disease, non celiac gluten sensitivity and wheat allergy: Comparison of 3 different diseases triggered by the same food. *Revista Chilena de Pediatría*, *88*(3), 417–423. <https://doi.org/10.4067/S0370-41062017000300017>
- Patel, B. Y., & Volcheck, G. W. (2015). Food Allergy: Common Causes, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, *90*(10), 1411–1419. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.07.012>
- Plogsted, S. (2007). Medications and Celiac Disease — Tips From a Pharmacist. In C. Rees Parrish (Ed.), *Practical Gastroenterology* (pp. 58–64).
- Reker, D., Blum, S. M., Steiger, C., Anger, K. E., Sommer, J. M., Fanikos, J., & Traverso, G. (2019). Inactive ingredients in oral medications. *Science Translational Medicine*, *11*(483), 1–14. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau6753>
- Ruemmele, F. M. (2019). Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Challenging Diagnosis in Children with Abdominal Pain. *Annals of Nutrition and Metabolism*, *73*(Suppl 4), 39–46. <https://doi.org/10.1159/000493929>
- Savage, J. H., Kaeding, A. J., Matsui, E. C., & Wood, R. A. (2010). The natural history of soy allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *125*(3), 683–686. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.12.994>
- Skypala, I. J., & McKenzie, R. (2018). Nutritional Issues in Food Allergy. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, *57*(2), 166–178. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8688-x>


- Tuck, C. J., Biesiekierski, J. R., Schmid-Grendelmeier, P., & Pohl, D. (2019). Food intolerances. *Nutrients*, *11*(7), 1–16. <https://doi.org/10.3390/nu11071684>
- Valenti, S., Corica, D., Ricciardi, L., & Romano, C. (2017). Gluten-related disorders: certainties, questions and doubts. *Annals of Medicine*, *49*(7), 569–581. <https://doi.org/10.1080/07853890.2017.1325968>
- Zopf, Y., Baenkler, H.-W., Silbermann, A., Hahn, E. G., & Raithe, M. (2009). The Differential Diagnosis of Food intolerance. *Deutsches Arzteblatt*, *106*(21), 359–370. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0359>

VII. ANEXOS

Anexo I

- Brás, A.; Santo, M.; Figueiredo, A.; Costa, I.M. (2020). “Medicamentos e alergias alimentares: presença de proteína do leite de vaca, glúten e/ou soja em antibióticos”. 3ª Reunião Internacional da Rede Académica das Ciências da Saúde da Lusofonia – 3ª rRACS, 2020. 28 e 29 de setembro, Portugal. POSTER ID 101



MEDICAMENTOS E ALERGIAS ALIMENTARES: PRESENÇA DE PROTEÍNA DO LEITE DE VACA, GLÚTEN E/OU SOJA EM ANTIBIÓTICOS



ID 101

Brás A.¹, Santo M.¹, Figueiredo A.¹, Costa I.M.¹
 isabelc@egasmoniz.edu.pt

¹PharmSci Lab/CiEIM - Innovative Solutions in Pharmaceutical Sciences,
 Centro de Investigação Interdisciplinar Egas Moniz, Egas Moniz CRL, Monte de Caparica, Portugal

CENTRO DE INVESTIGAÇÃO INTERDISCIPLINAR EGAS MONIZ

INTRODUÇÃO

A prevalência das alergias alimentares tem aumentado nas últimas décadas. Apesar de estarem presentes em todas as idades, são mais frequentes em crianças, afectando cerca de 10% da população pediátrica.

A **alergia à proteína do leite de vaca (APLV)** é a alergia mais prevalente em crianças (6-28%) [1, 2]. A **alergia à soja** é também comum na primeira infância, permanecendo em alguns casos até à idade adulta [3]. Na **doença celíaca** há uma intolerância genética ao glúten, que se mantém ao longo de toda a vida [4].

Nos doentes com alergias alimentares é **fundamental uma dieta isenta destas substâncias ou seus derivados**, e estão também **contra-indicados medicamentos cuja composição inclua estes alergenicos**. Nos medicamentos, estes componentes podem estar presentes como excipientes e, **mesmo em quantidades vestigiais, podem desencadear reações graves** em doentes alérgicos.



OBJETIVOS

Averiguar a presença de PLV, glúten e/ou soja na composição de antibióticos.

MATERIAL E MÉTODOS

Avaliação da **lista completa de excipientes** que constam na secção 6.1 do Resumo das Características do Medicamento (RCM) disponível no INFOMED [5].

100 antibióticos

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

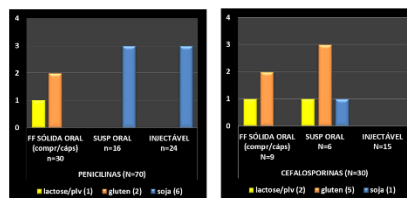
- Medicamentos para uso humano
- Classe das penicilinas e cefalosporinas
- Com Autorização de Introdução no Mercado (AIM) aprovada em Portugal
- Com RCM disponível no INFOMED

Pesquisa de PLV, glúten e/ou soja ou substâncias relacionadas: caseína, caseinato, lactulose, lactitol, lactulmina, lactoglobulina, albumina sérica, lactose, soro, imunoglobulinas, lactoferina, triga, centho, cevada, seitan, sarrilhina, tarro, malte, amido, amido de soja, lecitina de soja.

RESULTADOS

O RCM de **17% dos antibióticos** revelou a presença de derivados do **leite (lactose), glúten e/ou soja** como excipientes:

Em ambos os grupos de antibióticos foram detectados medicamentos com estes alergenicos como excipientes (9 no grupo das penicilinas e 8 das cefalosporinas), com diferente incidência em função da forma farmacêutica:



Três medicamentos referem “goma xantana” (que pode ter origem na soja); contudo no RCM não consta nenhum esclarecimento quanto à origem desta substância.

CONCLUSÕES

- **17% dos antibióticos** estudados apresentam no RCM indicação de **lactose, glúten, soja ou substâncias relacionadas**, podendo surgir em todas as formas farmacêuticas (orais sólidas, suspensões e injectáveis);
- Nos RCM **nem sempre vem destacado o risco para os doentes alérgicos a estas substâncias**;
- **Nem sempre é explícita no RCM a origem de alguns excipientes**, o que pode desencadear riscos no seu consumo;
- É **imprescindível que médicos e farmacêuticos conheçam a composição detalhada dos medicamentos**, para uma prescrição e aconselhamento seguros aos consumidores.

REFERÊNCIAS

[1] Associação de Pediatras de Portugal (APDP) e Associação de Pediatras de Portugal (APDP). *Prática Clínica de Alergia Alimentar*. Lisboa: APDP, 2015.

[2] Michel C, *Handbook of Allergy*. Elsevier, 2013.

[3] *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2010; 125: 1000-1005.

[4] *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2010; 125: 1000-1005.

[5] *Infomed*. Disponível em: <http://www.infomed.pt>

Anexo II

- Santo, M.; Brás, A.; Casimiro, A.; Auxtero, M.D.; Figueiredo, A.; Costa, I.M. (2020). “Alergias “alimentares” a medicamentos”. Congresso Nacional dos Farmacêuticos 2020 “Abrir Horizontes. Fazer Acontecer” e XIV Congresso Mundial dos Farmacêuticos de Língua Portuguesa. 26-28 novembro 2020. Ordem dos Farmacêuticos. Lisboa, Portugal



XIV CONGRESSO MUNDIAL DOS FARMACÊUTICOS DE LÍNGUA PORTUGUESA

ALERGIAS “ALIMENTARES” A MEDICAMENTOS: PRESENÇA DE PROTEÍNA DO LEITE DE VACA, SOJA E/OU GLÚTEN

Auxtero, M.D.¹, Brás, A.¹, Casimiro, A.¹, Costa, I. M.¹, Figueiredo, A.¹, Santo, M.¹
mauxtero@egasmoniz.edu.pt

¹ PharmSci Lab/CIIEM - Innovative Solutions in Pharmaceutical Sciences, Centro de Investigação Interdisciplinar Egas Moniz, Egas Moniz CRL, Monte de Caparica, Portugal

INTRODUÇÃO

As reações adversas a alimentos são um problema com elevada incidência na população: incluem alergias alimentares (reação imunológica) e intolerâncias alimentares (não alérgicas), sendo estas últimas mais frequentes e menos graves.

A **alergia à proteína do leite de vaca (APLV)** é a mais prevalente em crianças até aos 3 anos [1], tal como a **alergia à soja** [2]. Na **doença celíaca** há intolerância genética ao glúten, mantida por toda a vida [3].

A evicção dos alergénios é essencial nos doentes alérgicos, incluindo medicamentos com estes compostos, mesmo em quantidades vestigiais. Alguns excipientes são de origem alimentar (lactose, caseína, amido de trigo, ovalbumina, lecitina de soja, etc.), o que pode representar um risco para doentes com alergias alimentares a estes compostos [4].

Principais sintomas das alergias alimentares





Dermatite atópica Cólicas infantis Anafilaxia

OBJETIVO

Estudo da prevalência de proteínas do leite e derivados lácteos, glúten e/ou soja, em medicamentos com paracetamol (Par) ou ibuprofeno (Ibu), através da análise do Resumo das Características do Medicamento (RCM), disponível na Base de dados online de medicamentos de uso humano (INFOMED) [5].

MÉTODOS

Foi avaliado um **total de 215 medicamentos**. A pesquisa de excipientes foi efetuada através da consulta da secção 6.1 do Resumo das Características do Medicamento (RCM), disponível na Base de dados online de medicamentos de uso humano (INFOMED) [5].

A pesquisa incidiu na presença de **derivados do leite, trigo e/ou soja ou substâncias relacionadas**:

• Caseína	• Trigo	• Soja
• Caseinato	• Centeio	• Lecitina de soja
• Lactose	• Cevada	• Goma xantana
• Lactulose	• Seitan	
• Lactalbumina	• Semolina	
• Lactoglobulina	• Farinha	
• Albumina sérica bovina	• Matle	
• Soro	• Amido	
• Imunoglobulinas	• Aveia	
• Lactoferrina		

RESULTADOS

Após a análise dos 215 RCM, verificou-se que **47% (N=101)** apresentava na listagem de excipientes um dos compostos pesquisados ou substâncias relacionadas:

- **lactose (21,4%)**
- **glúten (20,5%)**
- **soja (5,1%)**

Dos 115 medicamentos com **Par**, 57 (**49,6%**) são não isentos de alergénio (NIA):

- **7 lactose (6,1%)**, incluindo 3 medicamentos com “essência de nata”;
- **44 glúten (38,3%)**
- **6 soja (5,2%)**

Dos 100 medicamentos com **Ibu**, verificou-se que 44 (**44%**) contêm um dos alergénios pesquisados:

- **39 lactose (39%)**
- **5 soja (5%)**
- Nenhum dos RCM menciona a presença de glúten

Os resultados detalhados encontram-se na Figura 1.

Analizando os dados relativos às **formas farmacêuticas (ff)**:

- para ambos os fármacos, os **comprimidos/cápsulas são a ff com maior prevalência de alergénios** (52,22% e 70,69% para Par e Ibu, respetivamente);
- 45% das formulações líquidas de Par continham um alergénio;
- das 6 cápsulas moles de Ibu, em 2 existia, também, um alergénio (Figura 2).

Da análise dos RCM, verificou-se que a **origem dos excipientes nem sempre é explícita no RCM**, podendo suscitar dúvidas nos prescritores e consumidores e representar riscos no seu consumo.



Figura 1 – Prevalência Lactose, Glúten ou Soja no RCM de medicamentos com Par ou Ibu



Figura 2 – Número de medicamentos com Par ou Ibu com Lactose, Glúten ou Soja, por forma farmacêutica

CONCLUSÕES

- **47%** dos medicamentos estudados contêm leite, glúten ou soja como excipientes.
- O **RCM nem sempre destaca o risco para doentes com hipersensibilidade/alergia ao glúten e soja**, comprometendo a sua segurança.
- É necessário que médicos e farmacêuticos conheçam a composição detalhada dos medicamentos, para uma **prescrição e aconselhamento seguros**.

AGRADECIMENTOS

Agradecimento à Prof. Doutora Mariana Couto, Imunoalergologista, pelo apoio dado durante o estudo.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Mousav G, Kamat D. Cow's Milk Protein Allergy. Clinical Pediatrics 55(11): 1054-1063. 2016
- [2] Chatterjee C, Gledhill S, Xiao CW. Soybean bioactive peptides and their functional properties. Nutrients 10 (9): 8-11. 2018
- [3] Hurlstone RA, Patel PH. Pharmaceutical care of celiac disease. U.S. Pharmacist. Vol. 36, pp. 30-33. 2011
- [4] Keiso J.M. (2014). Potential food allergens in medications. J Allergy Clin Immunol 133(6):1509-1518. doi: 10.1016/j.jaci.2014.03.011
- [5] Infomed - Base de dados de medicamentos do INFARMED (https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/)