



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**EXCIPIENTES PRESENTES EM MEDICAMENTOS E ALERGIA À
PROTEÍNA DO LEITE DE VACA: ANÁLISE DOS RCM**

Trabalho submetido por
Maria Henriques do Espírito Santo
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Novembro de 2020



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

EXCIPIENTES PRESENTES EM MEDICAMENTOS E ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA: ANÁLISE DOS RCM

Trabalho submetido por
Maria Henriques do Espírito Santo
para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Isabel Margarida Costa

e coorientado por
Prof. Doutora Alexandra Figueiredo

Novembro de 2020

Agradecimentos

À Prof. Doutora Isabel Margarida Costa e à Prof. Doutora Alexandra Figueiredo por toda a ajuda, apoio e disponibilidade constante durante a realização deste trabalho. Foram incansáveis!

Aos meus pais, por todo o esforço que fizeram, por todo o apoio incondicional e por acreditarem sempre em mim, durante esta longa e tumultuosa caminhada. Sem eles, nada disto teria sido possível.

À *in'Spiritus* Tuna, por me ter proporcionado inúmeros momentos de aprendizagem, mas também muitos sorrisos, lágrimas, música, pessoas e memórias que guardarei para sempre comigo. Obrigada por me mostrarem que trabalho e paixão caminham de mãos dadas!

À *team do Skype*, pelas horas intermináveis de videochamadas de motivação e espírito de equipa, sabendo que, no final, seríamos capazes de cumprir todas as expectativas que colocámos em nós próprias.

Aos meus amigos, *Os Mesmos de Sempre*, que me acompanharam ao longo destes 5 anos e me mostraram que ainda existem amizades de verdade. Por todas as memórias que construímos juntos, pelas festas, pelos jantares, pelas infindáveis horas de estudo, pelas fotos que não tirámos e por sempre nos mantermos unidos durante todo este percurso, um obrigada do tamanho do mundo. Espero que seja para durar!

À Suse, pela sua presença e apoio total, sempre. Por ter percorrido este caminho ao meu lado e, mesmo quando os passos foram mais curtos, por não me ter abandonado e não ter seguido sozinha. Por todas as chamadas e mensagens de motivação. Por ter sido um pilar sólido durante estes 5 anos, tanto na vida académica como na vida pessoal e por saber que nada termina aqui. Serás sempre a *minha pessoa*.

À minha *madrinha*³, que apesar de não estar presente como eu gostava, será sempre alguém que me inspira a ser melhor todos os dias. Obrigada por durante estes anos de faculdade me teres ensinado várias lições, por, indiretamente, me teres dado força para lutar pelo que realmente quero e, acima de tudo, por me teres mostrado que é possível ter uma ligação com alguém como se fosse família. Embora não me tenhas dado as cartoladas naquele palco nem o abraço apertado que ansiosamente aguardei, ainda que agridoce, terás sempre o teu lugar no meu coração.

Resumo

Introdução: As alergias alimentares são cada vez mais frequentes e um problema de grande impacto na saúde pública. A alergia à proteína do leite de vaca (APLV) é a mais prevalente em lactentes e crianças e resulta de uma reação imunológica caracterizada por diversos sintomas (cutâneos, gastrointestinais e respiratórios) que são mais prevalentes no primeiro ano de vida. No caso de pacientes APLV, estes devem evitar o consumo de produtos lácteos ou derivados da proteína do leite na alimentação.

Objetivos: Analisar a composição de medicamentos disponíveis em Portugal para averiguar a presença de excipientes derivados da proteína do leite de vaca (PLV) ou compostos relacionados na sua composição.

Materiais e Métodos: Foram incluídos no estudo medicamentos contendo paracetamol ou ácido acetilsalicílico (Analgésicos e Antipiréticos), medicamentos antibacterianos e medicamentos antiasmáticos e broncodilatadores. A análise foi realizada com base na lista completa de excipientes presente no Resumo das Características do Medicamento (RCM). Foram utilizados como critérios de seleção dos medicamentos: Autorização de Introdução no Mercado (AIM) aprovada em Portugal, com RCM disponível na base de dados Infomed, de uso adulto ou pediátrico, de qualquer dosagem ou forma farmacêutica.

Resultados: Num total de 553 medicamentos estudados, 127 apresentam descrito no RCM a presença de lactose como excipiente. Destes, 99 medicamentos correspondem ao grupo farmacoterapêutico dos Antiasmáticos e broncodilatadores.

Conclusões: Dos medicamentos estudados, cerca de 23% contém na sua composição excipientes derivados do leite de vaca (sobretudo lactose), que podem induzir reações alérgicas em doentes alérgicos a PLV/lactose. Nos RCM nem sempre vem destacado o risco para os doentes alérgicos a estas substâncias. Como tal, é imprescindível que médicos e farmacêuticos conheçam a composição detalhada dos medicamentos, para uma prescrição e aconselhamento seguros aos consumidores.

Palavras-chave: alergia alimentar, proteína do leite de vaca, lactose, excipiente

Abstract

Introduction: Food allergies are increasingly common as also a public health issue with a great impact. Cow's milk protein allergy (CMA) is the most prevalent allergy in infants and children resulting from an immunologic reaction with many symptoms (cutaneous, gastrointestinal and respiratory) that are prevailing in the first year of life. Patients with this allergy must avoid the consumption of dairy products or protein milk derivatives on their nutrition.

Objective: To analyze the composition of drugs available in Portugal in order to evaluate the presence of excipients with cow's milk protein derivatives or related compounds in that composition.

Materials and Methods: Medicines included in this study comprise paracetamol or acetylsalicylic acid (Analgesics and Antipyretics), antibacterial drugs and antiasthmatics and bronchodilators drugs. The analysis was made based on the full list of excipients contemplated in the summary of products characteristics. Selection criteria of medicines included: marketing authorization approved in Portugal, with RCM available on Infomed, to adult and pediatric use, in any dose or pharmaceutical form.

Results: In a total of 553 drugs studied, 127 have described in the RCM the presence of lactose as an excipient. 99 of these medicines correspond to the antiasthmatics and bronchodilators pharmacotherapy group.

Conclusions: About 23% of the studied drugs have in their composition milk derivatives excipients (mostly lactose), that could induce an allergic reaction in allergic patients to cow's milk protein/lactose. In RCM not always is defined the risk to allergic patients. As a consequence, it's imperative that doctors and pharmacists know the detailed composition of drugs, in order to provide a safe prescription and counseling.

Keywords: food allergy, cow's milk protein, lactose, excipients

Índice Geral

I. Introdução.....	13
I.1 Alergia Alimentar	13
I.1.1 Alergias alimentares mais comuns e prevalência.....	13
I.1.2 Tipos de reações alérgicas e manifestações clínicas	15
I.1.3 Abordagem farmacológica e não farmacológica.....	17
II. Alergia à Proteína do Leite de Vaca.....	19
II.1 Proteínas do leite.....	19
II.2 Etiologia.....	19
II.3 Incidência.....	20
II.4 Distinção entre APLV e Intolerância à lactose	21
II.5 Principais manifestações clínicas.....	22
II.6 Diagnóstico	24
II.7 Prevenção	25
II.8 Abordagem não farmacológica	26
III. Excipientes derivados de produtos lácteos.....	29
III.1 Lactose	30
IV. Objetivo.....	31
V. Materiais e Métodos	32
VI. Resultados	36
VI.1.1 Analgésicos e Antipiréticos	37
VI.1.2 Antibacterianos	41
VI.1.3 Antiasmáticos e broncodilatadores	42
VII. Discussão.....	53
VIII. Conclusão	59
IX. Bibliografia.....	61
Anexos.....	

Índice de Figuras

Figura 1 - Manifestações clínicas dos diferentes tipos de alergias.....	16
Figura 2 - Algoritmo de diagnóstico para APLV	25
Figura 3 - Formas isoméricas da lactose, α -lactose e β -lactose.....	30
Figura 4 – Número de medicamentos não isentos de alérgico (NIA)	37
Figura 5 - Prevalência da presença de excipientes derivados do leite de acordo com a forma farmacêutica dos medicamentos com AAS	38
Figura 6 - Prevalência da presença de excipientes derivados do leite de acordo com a forma farmacêutica dos medicamentos com Paracetamol.....	40
Figura 7 - Prevalência da presença de excipientes derivados do leite de acordo com a forma farmacêutica no grupo dos Antibacterianos.....	41
Figura 8 - Prevalência da presença de excipientes derivados do leite de acordo com a forma farmacêutica no grupo dos Antiasmáticos e broncodilatadores.....	43
Figura 9 - Denominações utilizadas para lactose nos RCM dos medicamentos	Erro!

Marcador não definido.

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Diferenças entre intolerância à lactose e alergia à proteína do leite de vaca	22
Tabela 2 - Diferenças entre APLV mediada e não mediada por IgE	23
Tabela 3 - Substâncias pesquisadas na lista completa de excipientes de cada RCM	34
Tabela 4 - Medicamentos de AAS com lactose na lista de excipientes	39
Tabela 5 - Medicamentos de Paracetamol com lactose na lista de excipientes.....	40
Tabela 6 - Medicamentos do grupo dos Antibacterianos com lactose na lista de excipientes	42
Tabela 7 - Medicamentos do grupo dos Antiasmáticos e broncodilatadores com lactose na lista de excipientes	44
Tabela 8 - Medicamentos com contraindicação na seção 4.3 do RCM para Proteínas do Leite.....	56

Lista de Abreviaturas

AA – Aleitamento Artificial

AAS - Ácido Acetilsalicílico

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

AME – Aleitamento Materno Exclusivo

APLV – Alergia à Proteína do Leite de Vaca

DRGE – Doença do Refluxo Gastroesofágico

EMA – Agência Europeia do Medicamento (*European Medicines Agency*)

EUA – Estados Unidos da América

FI – Folheto Informativo

IgE – Imunoglobulina E

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

INFOMED - Base de dados online de medicamentos de uso humano

LV – Leite de Vaca

MNRSM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

NIA – Não Isento de Alergénio

PLV - Proteínas do Leite de Vaca

PPO – Prova de Provocação Oral

RCM – Resumo das Características do Medicamento

SPAIC – Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica

UE – União Europeia

VEF₁ - Volume Expiratório no primeiro segundo

I. Introdução

I.1 Alergia Alimentar

I.1.1 Alergias alimentares mais comuns e prevalência

A alergia alimentar é um importante problema de saúde pública, sendo, na maioria das vezes, a primeira manifestação de doença alérgica podendo surgir em qualquer idade. É uma das principais causas de anafilaxia e a principal em Portugal, na pediatria, sendo o grupo com maior incidência (Boyce et al., 2010; Ferreira et al., 2014; Imunologia, 2019; Pádua, Moreira, Moreira, & Barros, 2017). Estima-se que a sua incidência nos países desenvolvidos seja cerca de 6-8%, nas crianças e 2-3% nos adultos, estando a sua prevalência a aumentar, principalmente, nos primeiros anos de vida (Boyce et al., 2010; Imunologia, 2019; Jorge et al., 2017).

Pode definir-se alergia alimentar como "um efeito adverso resultante de uma resposta imunológica específica que ocorre de forma reprodutível após exposição a um dado alimento" (Ferreira et al., 2014). Não existindo qualquer tratamento para esta, apenas é possível evitar os alérgenos e tratar os sintomas (Boyce et al., 2010).

Em Portugal existem poucos estudos nesta área, tendo sido realizados apenas dois com crianças. Num foi determinada a prevalência de alergia alimentar de 8,7%, onde se incluíram 4 879 crianças e adolescentes até aos 18 anos de idade, tendo sido realizado em contexto de consulta de Imunoalergologia (Jorge et al., 2017). Noutro estudo, foram incluídas 159 crianças entre os 3 e os 11 anos de idade e foi estimada uma prevalência de 4,6% baseada em auto-perceção por parte dos pais (Jorge et al., 2017). No entanto, de acordo com a Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC), a prevalência é ligeiramente mais baixa (6 a 8% das crianças). Este intervalo de incerteza deve-se ao facto de existirem poucos estudos (Pádua et al., 2017).

Na Europa foram realizados diversos estudos que concluíram que o diagnóstico inicial de uma alergia alimentar é, na maioria dos casos, feita pela auto-perceção do doente, com um número mais reduzido de casos a ser feito pela Prova de Provocação Oral (PPO) (Muraro et al., 2014). Qualquer alimento é suscetível de provocar uma alergia alimentar, mas existem alguns com maior probabilidade de espoletar reações alérgicas. A soja, os frutos de casca rija, os crustáceos, o leite de vaca, o trigo, o peixe e o ovo são responsáveis por 90% das reações alérgicas, sendo os últimos quatro os mais frequentes

durante a infância (Imunologia, 2019; Nunes, Barros, Moreira, Moreira, & Almeida, 2012; Patel & Volcheck, 2015).

Apesar de serem bastantes comuns, nem todas as alergias se manifestam durante toda a vida. Normalmente as alergias à soja, ao leite de vaca, trigo e ovo desaparecem na infância, ao contrário de alergias a nozes e amendoim (Rangel et al., 2016).

A incidência destas alergias é bastante variável entre cada país. Nos Estados Unidos da América (EUA), as alergias enumeradas anteriormente são responsáveis por 90% das alergias sistêmicas, sendo a incidência da alergia ao ovo, nas crianças cerca de 0,6-0,8% e dos crustáceos 0,5-2%. Já nos países do Mediterrâneo, é de cerca de 0,1% (ovo) e, em Portugal, cerca de 0,5% (crustáceos) (Dunlop & Keet, 2017).

Em Portugal, as alergias com maior incidência são à fruta fresca, carne e peixe (Falcão, Lunet, Lopes, & Barros, 2004) Em Espanha, a prevalência é muito semelhante, podendo isto justificar-se pela abundância destes alimentos na alimentação – dieta mediterrânica (Jorge et al., 2017).

A alergia à proteína do leite de vaca (APLV) atinge cerca de 2% das crianças nos EUA e estima-se que esteja a aumentar, contudo esta incidência não é totalmente real, uma vez que esta alergia é das mais difíceis de ser diagnosticada e pode facilmente ser confundida com intolerância à lactose (Dunlop & Keet, 2017; Meng et al., 2019). Já na Índia, registou-se uma incidência de 0,5% de APLV, num total de 1,2% de alergias alimentares (Devdas, Mckie, Fox, & Ratageri, 2017) Em Portugal, a sua incidência é cerca de 4% (Falcão et al., 2004).

I.1.2 Tipos de reações alérgicas e manifestações clínicas

As alergias alimentares podem ser classificadas como mediadas ou não mediadas pelas Imunoglobulinas E (IgE) – a classe responsável pela mediação imediata das reações alérgicas (Boyce et al., 2010). Estas imunoglobulinas podem surgir nos primeiros dois anos de vida, podendo estes níveis aumentar ou diminuir ao longo do tempo (Boyce et al., 2010).

Nas alergias mediadas por IgE, as reações são imediatas, uma vez que a IgE, ao entrar em contacto com o alergénio, fixa-se na superfície das células e leva à desgranulação dos basófilos e mastócitos, originando a resposta inflamatória alérgica. É desencadeada alguns minutos após a ingestão, inalação ou contacto cutâneo (Boyce et al., 2010; Imunologia, 2019). Apenas é considerada uma alergia alimentar quando está presente a sensibilização e as manifestações clínicas (Boyce et al., 2010).

As manifestações clínicas são, maioritariamente, sintomas nas mucosas e pele, vias respiratórias e sistemas cardiovascular e gastrointestinal, podendo surgir de uma forma isolada ou combinada. Os efeitos mais frequentes são o angioedema, a urticária e a síndrome de alergia oral (Figura 1) (Imunologia, 2019). O angioedema frequentemente encontra-se combinado com a urticária e é caracterizado por um edema que atinge as camadas mais profundas da pele, podendo ser alternado entre dor e prurido. Manifesta-se nas pálpebras, lábios e mucosas. A urticária é caracterizada, maioritariamente, pela presença de lesões maculopapulares eritematosas e pruriginosas e a síndrome de alergia oral pode ser caracterizada por edema, prurido ou formigueiro na cavidade oral, orofaringe, língua e lábios (Imunologia, 2019).

A nível gastrointestinal, as manifestações mais frequentes são cólicas abdominais, náuseas e diarreia (Imunologia, 2019). A anafilaxia – reação alérgica mais grave – tem um início muito rápido (cerca de 30 minutos após o contacto) e apresenta sintomas em diversos órgãos ou sistemas e, caso não seja tratada a tempo, pode ser fatal (Anagnostou, 2018; Imunologia, 2019). Em crianças envolve a pele, os sistemas respiratório e gastrointestinal com uma incidência de 98%, 59% e 56%, respetivamente (Anagnostou, 2018).

As alergias não mediadas por IgE – reações retardadas – resultam num mecanismo de hipersensibilidade mediado, maioritariamente, por linfócitos e eosinófilos. As

principais manifestações são a nível da pele e do tubo digestivo, tal como dermatite herpetiforme e enteropatia ao glúten (Figura 1) (Boyce et al., 2010; Imunologia, 2019).

Pode ainda existir uma reação mista, composta por mecanismos mediados por IgE e por células, sendo exemplos a dermatite atópica e a esofagite/colite eosinofílica (Figura 1) (Imunologia, 2019).



Figura 1 - Manifestações clínicas dos diferentes tipos de alergias

Fonte: (Merck Sharp & Dohme Corp, 2020)

Alguns indivíduos podem também ter uma alergia alimentar múltipla – reação alérgica a mais do que um alimento – embora esta seja menos frequente (Nunes et al., 2012).

É ainda possível que a alergia alimentar seja desencadeada por uma reatividade cruzada despoletada pela semelhança de estruturas moleculares que levam o anticorpo a reagir a compostos idênticos (Lorenz, Scheurer, & Vieths, 2015; Nunes et al., 2012). Por exemplo entre o leite de vaca (LV) e o leite de outros mamíferos (como cabra e ovelha) devido à presença de α -caseína e β -lactoglobulina em todos estes leites (Kazatsky & Wood, 2016). Também podem ocorrer estas reações cruzadas entre aeroalergénios e alergénios alimentares (Nunes et al., 2012). A síndrome de alergia oral também pode ser uma manifestação desta reatividade cruzada (Nunes et al., 2012).

I.1.3 Abordagem farmacológica e não farmacológica

A alergia alimentar não tem atualmente tratamento, como tal apenas se podem identificar e evitar os alergénios, independentemente do tipo de alergia (mediada por IgE, não mediada por IgE ou mista), e tratar os sintomas associados (Boyce et al., 2010; Imunologia, 2019).

Quando existem episódios agudos, podem ser utilizados diferentes medicamentos como anti-histamínicos, glucocorticoides e broncodilatadores com que o doente se deve sempre fazer acompanhar. Quando existe o risco de anafilaxia, deve ainda existir a prescrição de adrenalina injetável para autoadministração (Imunologia, 2019).

É também muito importante a educação do doente e dos familiares/cuidadores. Deverá ser realizado um plano personalizado tendo em atenção todos os fatores – idade do doente, literacia do doente e familiares/cuidadores, gravidade das reações alérgicas e outras comorbilidades – para uma maior facilidade na identificação dos alimentos de risco, na leitura de rótulos e no reconhecimento atempado dos sinais e sintomas das reações alérgicas (Imunologia, 2019; Muraro et al., 2014).

II. Alergia à Proteína do Leite de Vaca

II.1 Proteínas do leite

A APLV pode ocorrer em qualquer idade, no entanto, é mais frequente em crianças com idade inferior a três anos. Após esta idade, verifica-se uma aquisição de tolerância ao leite superior a 80%. Caracteriza-se por uma resposta imunológica às proteínas que estão presentes no leite de vaca (Ferreira et al., 2014; Imunologia, 2019).

O LV é constituído em 80% por caseínas e 20% por proteínas do soro, integrando a α -lactoalbumina e a β -lactoglobulina como as principais responsáveis pelos alergénios (Solé et al., 2012). Esta última, não se encontra presente no leite materno sendo, por isso, das mais reativas (Fiocchi, Dahdah, Albarini, & Martelli, 2015). O leite é ainda constituído por albumina de soro e imunoglobulina, ambas de origem bovina (Ferreira et al., 2014).

Existe o risco de uma reatividade cruzada entre o LV e o leite de outros mamíferos devido à presença de proteínas iguais e/ou estruturalmente semelhantes, nomeadamente caseínas, como referido anteriormente. Por isso, a ingestão destes leites deve também ser evitada em doentes com APLV (Solé et al., 2012).

II.2 Etiologia

Existem alguns fatores de risco para o desenvolvimento de alergias alimentares, nomeadamente a presença de outras doenças alérgicas, o sexo, a idade, o país de residência, uma história familiar de atopia ou dermatite atópica – no caso de alergias mediadas por IgE - pois estas irão diminuir a barreira da pele, tornando-a mais vulnerável e provocando assim uma hipersensibilização (Gupta, Dyer, Jain, & Greenhawt, 2013; Mousan & Kamat, 2016; Muraro et al., 2014; Patel & Volcheck, 2015). Quando a dermatite atópica é moderada a grave, durante os primeiros 6 meses de vida, deve ser monitorizada pois poderá progredir e ser uma forte suspeita para APLV (Gupta et al., 2013; Mousan & Kamat, 2016).

Num estudo realizado em Portugal, foi possível concluir que alergias mediadas por IgE se apresentavam maioritariamente em crianças com uma maior história de atopia (Jorge et al., 2017). Foi também observado em diversos estudos coorte nos EUA, que crianças com predisposição atópica durante a sua infância, desenvolviam dermatite

atópica, rinite alérgica e asma que, quando mal controlada, pode desencadear reações graves e frequentes ao LV (Gupta et al., 2013; Mousan & Kamat, 2016; Muraro et al., 2014).

II.3 Incidência

As estimativas da prevalência de APLV variam muito entre os estudos visto serem dependentes dos métodos de avaliação (autorrelato *versus* testes de sensibilização) e da variabilidade populacional (European Medicines Agency, 2018).

Costa, Prates & Carrapatoso (2019) estimam que, em Portugal, exista uma incidência desta alergia entre 2 a 3% no primeiro ano de vida e menos de 1% em crianças com idade igual ou superior a seis anos. Nos EUA, a APLV afeta cerca de 2% das crianças, sendo também uma das alergias pediátricas mais comuns (Meng et al., 2019).

Na Europa, a prevalência autorreferida varia entre 2% a 7,5% no primeiro ano de vida. Já a prevalência com base na história clínica e teste cutâneo positivo, aos 18 meses de idade, foi de 0,3% na Islândia e 0,6% na Suécia (European Medicines Agency, 2018).

Estes dados comprovam que a incidência de APLV é menor do que a percebida pelos pais, sendo, por isso, muito comum um diagnóstico incorreto levando a uma dieta desnecessária de evicção em crianças e mães a amamentar (Mousan & Kamat, 2016).

A sua incidência maioritariamente em recém-nascidos poderá ser justificada por as PLV serem dos primeiros antígenos alimentares a ser introduzidos na dieta infantil, sendo a sua concentração no leite materno significativamente inferior em relação às fórmulas infantis (cerca de 100 000 vezes) (Rangel et al., 2016). Esta alergia poderá atingir o seu pico durante o primeiro ano de vida, diminuindo com o avanço da infância (European Medicines Agency, 2018).

Na Dinamarca, foi realizado um estudo de coorte em 1 749 crianças, onde 2,2% (39 crianças) foi confirmado o diagnóstico a PLV. Destas 39, 54% era desenvolvida por uma resposta IgE mediada e 46% por uma resposta IgE não mediada (Mousan & Kamat, 2016). Já na Noruega, um estudo de coorte realizado em 3 623 crianças, demonstrou que 11,6% apresentavam reações adversas relacionadas com a ingestão de PLV, sendo estas maioritariamente de resposta IgE não mediada (Boyce et al., 2010).

II.4 Distinção entre APLV e Intolerância à lactose

As alergias e as intolerâncias alimentares surgem quando existe uma ausência de capacidade bioquímica para digerir, absorver e metabolizar um componente (Rangel et al., 2016).

A APLV e a intolerância à lactose são duas situações clínicas distintas. No caso da intolerância à lactose, existe no organismo ausência ou deficiência em lactase (enzima intestinal responsável pela digestão da lactose), o que não permite que a lactose seja digerida (Boyce et al., 2010; Imunologia, 2019; Rangel et al., 2016). Afeta cerca de 75% da população mundial, sendo a sua incidência em adultos inferior a 20% (Rangel et al., 2016).

A lactose é o principal carboidrato presente no leite materno que contribui significativamente para a ingestão energética diária de lactentes. Este contém cerca de 7,5 g/100 ml de lactose, sendo que, um bebé é capaz de digerir aproximadamente 60-70 g por dia. Devido a uma má absorção fisiológica, estes não absorvem toda a lactose ingerida, que é essencial para o crescimento das crianças (aumentando a absorção de cálcio) (Heine et al., 2017).

Quando um intolerante à lactose ingere alimentos ou medicamentos que contenham lactose na sua constituição, as principais manifestações clínicas serão a nível gastrointestinal devido à acumulação de ácido láctico, hidrogénio e dióxido de carbono (Tabela 1) (Chatterjee & Alvi M., 2014; Imunologia, 2019). Estas são bastante variáveis entre indivíduos, visto estar relacionado com a sensibilidade individual para a lactose (Stefani et al., 2009). Já nos indivíduos com APLV, caso a lactose seja purificada, esta é bem tolerada, visto ser separada das proteínas do leite de vaca (Heine et al., 2017; Stefani et al., 2009). A APLV pode ser classificada em mediada por anticorpos IgE (mais comum), não mediada por anticorpos IgE ou cruzada, já a intolerância à lactose não é um mecanismo imunológico (Costa et al., 2019).

Apesar destas situações clínicas serem facilmente confundidas, existem diferenças que são bastante claras, nomeadamente na sua incidência (Tabela 1) (Rangel et al., 2016). A intervenção em casos de intolerância à lactose e APLV, passa pela evicção de ingestão de alimentos contendo lactose, podendo ser suficiente uma redução do seu consumo (Chatterjee & Alvi M., 2014; Imunologia, 2019; Rangel et al., 2016).

Existem no mercado alimentos intitulados “isentos de lactose” que têm uma composição proteica muito semelhante à dos produtos com lactose, e, por isso, não deverão ser ingeridos por pessoas com APLV, pois poderão igualmente desencadear uma reação alérgica, não sendo assim considerados seguros para estes doentes (Imunologia, 2019; Rangel et al., 2016).

Tabela 1 - Diferenças entre intolerância à lactose e alergia à proteína do leite de vaca

	Definição	Incidência	Manifestações clínicas
Intolerância à lactose	Dificuldade na absorção e ingestão de lactose	Comum em adultos	Dispepsia, distensão abdominal, cólicas, diarreia e flatulência
Alergia à Proteína do Leite de Vaca	Reação alérgica às proteínas do leite de vaca	Comum em crianças, nomeadamente lactentes	Cólicas, vômitos, dor abdominal, obstipação

Fonte: Adaptado de (Rangel et al., 2016)

II.5 Principais manifestações clínicas

Na APLV as manifestações podem variar desde ligeiras a graves e de início rápido a mais tardio, sendo que, deverá sempre suspeitar-se de alergia, quando após a ingestão de leite de vaca ou seus derivados, os sintomas são reincidentes (Imunologia, 2019). Estes apenas estão presentes entre 5 a 15% dos lactentes (Mousan & Kamat, 2016). Esta pode ser desenvolvida em lactentes sob aleitamento artificial (AA), aleitamento materno exclusivo (AME) ou quando as proteínas do leite de vaca são introduzidas na alimentação (Boyce et al., 2010). Esta alergia é também uma das causas mais comuns de anafilaxia em crianças até aos 2 anos (Anagnostou, 2018).

A APLV mediada por anticorpos IgE caracteriza-se como uma reação imediata (Imunologia, 2019). Está associada a um maior risco de múltiplas alergias alimentares e a um maior risco de reações graves como a anafilaxia, que pode ser desencadeada com uma quantidade mínima de alérgeno (Ferreira et al., 2014; Imunologia, 2019).

A APLV não mediada por anticorpos IgE caracteriza-se por uma reação tardia (Mousan & Kamat, 2016). Por isso e por não existir nenhum teste laboratorial específico,

o diagnóstico deste tipo de APLV, torna-se mais complexo e difícil de confirmar (Mousan & Kamat, 2016).

A APLV mediada e não mediada por IgE manifestam-se de formas diferentes e o seu aparecimento também varia, como descrito na Tabela 2 (Ferreira et al., 2014; Imunologia, 2019).

Tabela 2 - Diferenças entre APLV mediada e não mediada por IgE

	APLV mediada por IgE	APLV não mediada por IgE
Tempo até ao aparecimento das manifestações clínicas	30 minutos até 2 horas (após ingestão, contacto ou inalação de partículas do alimento)	48 horas a 1 semana (após a ingestão do alimento)
Manifestações clínicas	Mais frequente: disfagia, vômitos, náuseas, dor abdominal, cólicas, diarreia e a síndrome de alergia oral (caracterizada por edema e prurido nos lábios, língua, palato, orofaringe e dificuldade respiratória) Menos frequente: urticária e eczema	Náuseas, diarreia, sangue nas fezes, cólicas infantis, prurido, eritema e dermatite atópica

Fonte: (Ferreira et al., 2014; Imunologia, 2019)

Os bebés e crianças podem ainda apresentar outras manifestações clínicas, como a síndrome de Heine, a síndrome da enterocolite induzida por alimentos e a esofagite eosinofílica (Mousan & Kamat, 2016; Muraro et al., 2014).

A síndrome de Heine, caracterizada pela precipitação de anticorpos em frações das proteínas do leite de vaca, apresenta sintomas respiratórios, gastrointestinais, anemias por deficiência de ferro e infiltrações pulmonares. Estes podem ser atenuados com a eliminação do alérgeno em alguns dias e as infiltrações pulmonares em algumas semanas. Esta é bastante rara em bebés e crianças pequenas (Boyce et al., 2010).

A síndrome da enterocolite induzida por proteínas alimentares é a reação mais grave deste tipo de mecanismo. Ocorre principalmente em lactentes quando têm o primeiro contacto com as PLV (não existindo casos registados de lactentes sob AME), caracterizando-se por palidez, hipotonia e vômitos incoercíveis, podendo progredir para desidratação grave (Boyce et al., 2010; Ferreira et al., 2014).

A esofagite eosinofílica é uma doença crónica que se caracteriza por uma inflamação predominantemente eosinofílica, mediada por antigénios e com manifestações clínicas relacionadas com a disfunção esofágica (dor abdominal, vómitos, regurgitação). Pode ser diagnosticada através da realização de biópsia ou endoscopia digestiva alta (Muraro et al., 2014). No entanto, esta biópsia só é realizada após algumas semanas de tratamento com inibidores da bomba de protões, para despistar a hipótese de doença de refluxo gastroesofágico (DRGE) (Muraro et al., 2014).

A APLV cruzada é caracterizada pela presença de mecanismos mediados por células e por IgE, o que a torna um mecanismo imunológico misto (Imunologia, 2019).

II.6 Diagnóstico

O diagnóstico da APLV deverá ter em consideração o aparecimento de manifestações clínicas, minutos ou horas após a ingestão repetida de produtos lácteos, assim como, a introdução de novas fórmulas de leite em pó na alimentação dos lactentes (Imunologia, 2019). Deve ser baseado na história clínica, alimentação diária, dieta de eliminação, exame físico e prova de provocação oral (Ferreira et al., 2014).

Na alimentação diária, o doente deverá registar o que ingere diariamente e quando ocorrem as reações, de forma a que o clínico consiga identificar quais os alimentos que as provocam (National Institutes of Health, 2010).

Na dieta de eliminação, são retiradas todas as PLV da dieta até ao total desaparecimento de sintomas. Esta deve ser o mais curta possível (dependente do tipo de reação), mas suficiente para a avaliação da resposta clínica (Ferreira et al., 2014; Imunologia, 2019). Deverá ser sempre acompanhada por um nutricionista especializado em alergias alimentares, nomeadamente em bebés e crianças (Muraro et al., 2014). Esta dieta é dos passos mais cruciais no diagnóstico, uma vez que poderá ajudar na perceção do tipo de reação (mediada ou não mediada por IgE) e na identificação do alergénio (Muraro et al., 2014).

Podem também ser realizados testes cutâneos e IgE específicas que indicam a sensibilização às proteínas, mas não diagnosticam a APLV isoladamente nem permitem prever qual a gravidade das reações alérgicas. São utilizados para confirmação de diagnóstico após a análise da história clínica, dieta diária ou dieta de eliminação (Anagnostou, 2018; National Institutes of Health, 2010).

A PPO, realizada em meio hospitalar, é essencial para evitar situações de sobre ou subdiagnóstico que desencadeiam um tratamento inadequado (Ferreira et al., 2014), uma vez que, cerca de 50% a 90% das suspeitas de alergias, quando confrontadas com PPO, concluem-se que não são realmente uma alergia (Solé et al., 2012). Por norma, é a última prova a ser realizada, quando todas as outras anteriormente descritas não foram suficientes para fazer o diagnóstico (Figura 2) (Muraro et al., 2014).

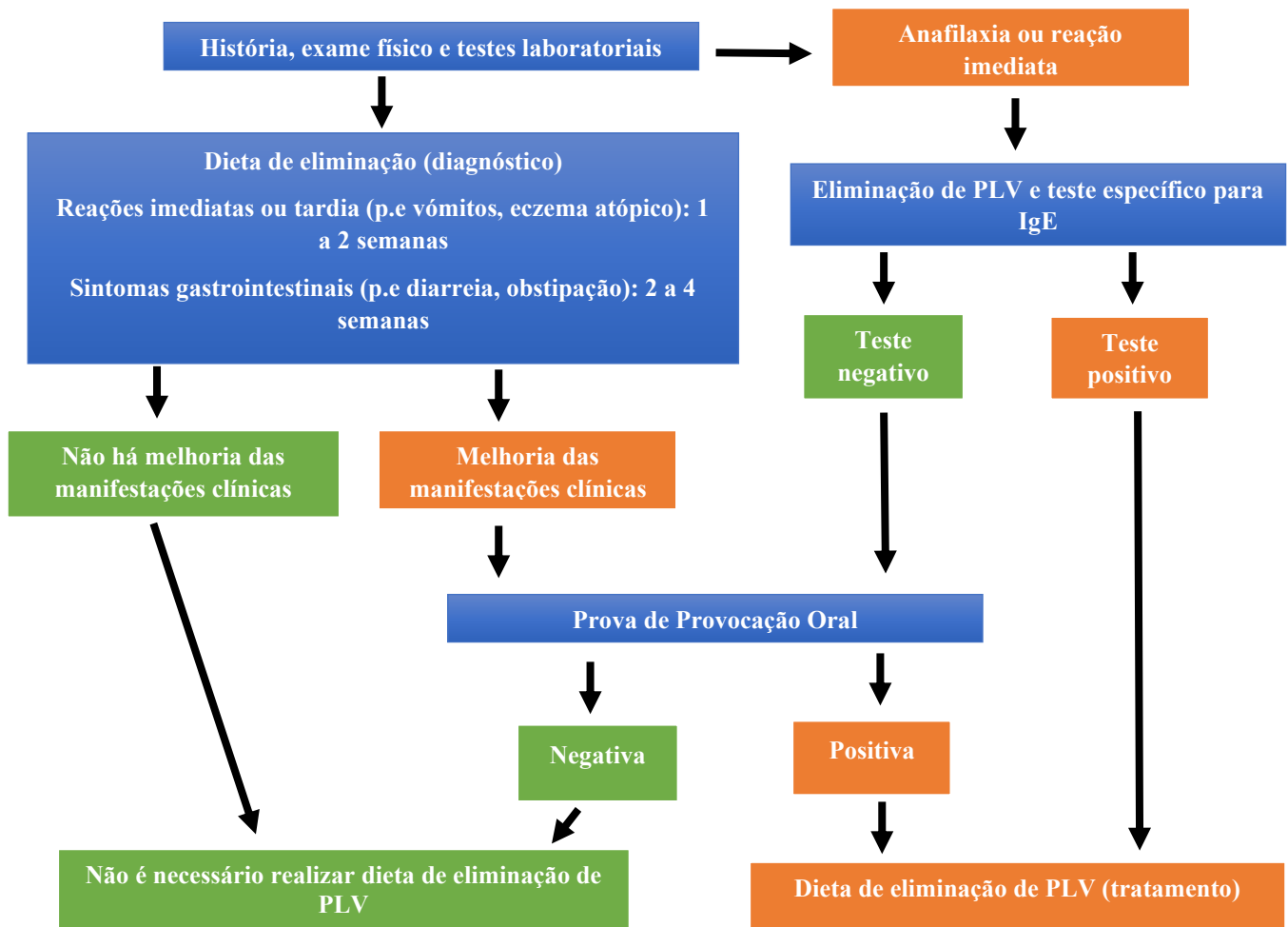


Figura 2 - Algoritmo de diagnóstico para APLV

Fonte: Adaptado de (Koletzko et al., 2012)

II.7 Prevenção

É recomendado o AME até aos seis meses de idade, sendo posteriormente introduzida, aos poucos, a diversificação alimentar. Algumas quantidades de proteínas

passam através do leite materno, levando a que o bebé entre em contacto com substâncias que serão introduzidas posteriormente na sua alimentação, contribuindo para um desenvolvimento de tolerância (e uma diminuição da incidência de alergias). Também se observa que a incidência de APLV nos lactentes com AME é menor (cerca de 0,5% a 1%), quando comparada com lactentes alimentados com fórmulas ou misturas lácteas (Ferreira et al., 2014; Fiocchi et al., 2015; Rangel et al., 2016).

Os doentes de APLV deverão ser reavaliados a cada 6 a 12 meses, pois é comum que as crianças desenvolvam tolerância ao alergénio, ao fim de alguns anos (Muraro et al., 2014).

A melhor prevenção para estes doentes é a evicção de alimentos com o alergénio, de forma a diminuir a prevalência de reações alérgicas (Imunologia, 2019).

II.8 Abordagem não farmacológica

Todos os alimentos com leite de vaca ou derivados lácteos são considerados alimentos de risco e, como tal, devem ser retirados da dieta. Também outros leites, nomeadamente de cabra e de ovelha, devem ser retirados devido ao risco de reação cruzada de cerca de 92% (Imunologia, 2019; Solé et al., 2012). Igualmente pode existir risco na ingestão de carne bovina (devido à presença de albumina sérica bovina, comum ao LV) porém, este risco é inferior a 10% e só deverá ser retirada da alimentação se existir agravamento dos sintomas (Solé et al., 2012).

Como alternativa, existem fórmulas extensamente hidrolisadas (leite em pó onde as proteínas do leite de vaca se encontram fragmentadas, reduzindo assim, o estímulo para a reação alérgica) aconselhadas para lactentes sob aleitamento artificial (Ferreira et al., 2014). Quando ingeridas por lactentes com menos de seis meses de idade, é necessário assegurar-se a total nutrição destes até à introdução de novos alimentos (Muraro et al., 2014).

Quando estas fórmulas não são toleradas, poderão utilizar-se fórmulas à base de aminoácidos que não induzem reações alérgicas (Ferreira et al., 2014; Muraro et al., 2014). É também aconselhado o seu uso em crianças com sintomas graves da APLV, síndromes não mediadas por IgE e com dificuldades no crescimento (Muraro et al., 2014).

Existem ainda fórmulas ou bebidas com proteínas de origem vegetal (por exemplo soja, aveia, amêndoa) que só devem ser utilizadas em lactentes com idade superior a seis meses e na ausência de sintomas gastrointestinais (Ferreira et al., 2014; Imunologia, 2019; Muraro et al., 2014).

Nas crianças com mais de 12 meses, deverá realizar-se uma dieta nutricional equilibrada, sem LV e sem alimentos com PLV, podendo incluir-se fórmulas extensamente hidrolisadas ou fórmulas de soja (por motivos económicos ou recusa das anteriores) (Ferreira et al., 2014).

A adição de probióticos a estas fórmulas ou a sua utilização como suplemento para a prevenção ou tratamento de APLV têm sido investigados, mas ainda não existem estudos que confirmem essa evidência (Muraro et al., 2014).

Nos lactentes sob aleitamento materno, este deve manter-se, eliminando-se os produtos com PLV da sua dieta. A mãe deverá também fazer eliminação de produtos lácteos da sua dieta complementando com um suplemento de cálcio e aconselhamento nutricional (Ferreira et al., 2014).

Os doentes devem ainda estar informados para a evicção dos alimentos, visto ser um processo complexo e, muitas vezes, estes poderem ser utilizados como ingredientes. Como tal, deverão consultar os rótulos das embalagens, nomeadamente de alimentos processados onde “soro lácteo”, “caseína”, “lactalbumina”, “albumina” entre outros, confirmam a presença de PLV (Ferreira et al., 2014; Imunologia, 2019; Mousan & Kamat, 2016).

Existe sempre a possibilidade de se desenvolver tolerância ao alergénio, todavia esta está dependente de outros fatores, como a presença de outras doenças alérgicas, história de atopia e o nível de resposta sérica inicial de IgE ao alergénio (caso seja baixo, existe uma maior probabilidade de desenvolvimento de tolerância) (Gupta et al., 2013).

A lactose quando purificada é bem tolerada por doentes com APLV, uma vez que existe filtração e as proteínas do leite de vaca são separadas. Apesar disso pode existir contaminação por vestígios de PLV – contaminação cruzada – que poderão desencadear reações alérgicas (Spiegel & Anolik, 2008; Stefani et al., 2009).

III. Excipientes derivados de produtos lácteos

Os excipientes são substâncias farmacêuticas inertes presentes nos medicamentos, sem qualquer ação farmacológica. Estes constituem a maior parte do produto final e podem ser utilizados no processo de fabrico para garantir propriedades físico-químicas e organoléticas mas também para melhorar a estabilidade ou aumentar a biodisponibilidade do medicamento (Kelso, 2014; Ursino, Poluzzi, Caramella, & De Ponti, 2011; Zampieri, Flanagan, Meehan, Mann, & Fotaki, 2017). Estes adjuvantes não deverão interagir com o princípio ativo para que não afetem as propriedades farmacológicas do mesmo (Ursino et al., 2011).

Os excipientes, antes de serem incluídos nos medicamentos, são sujeitos a testes toxicológicos apenas na população adulta já que, devido a questões éticas, não podem ser realizados na população pediátrica. Isto torna a população pediátrica mais suscetível a reações a estes compostos pois os resultados não podem ser traduzidos para essa população, devido ao seu rápido crescimento e desenvolvimento (Chatterjee & Alvi M., 2014).

Os excipientes podem ser derivados de alimentos, o que aumenta o risco para pacientes com alergia alimentar e, por isso, deverá ser garantida a segurança dos medicamentos prescritos a estes doentes (Kelso, 2014; Mill, Dawson, & Johnson, 2018).

Em alguns casos, são utilizadas proteínas, que podem desencadear uma alergia alimentar quando o alergénio é produzido por IgE mediada (Kelso, 2014). Podem também ser utilizados gorduras e carboidratos, onde não é expectável existir reações alérgicas. Caso exista, o excipiente encontra-se contaminado com proteínas, podendo esta contaminação ser variável (natureza e quantidade da proteína alimentar) ou aleatória (se for accidental, poderá ter uma grande variabilidade entre lotes) (Kelso, 2014).

Um exemplo são os derivados de produtos lácteos, que não existem apenas em alimentos. Na indústria farmacêutica, a lactose é muito utilizada como excipiente nos medicamentos (Mill et al., 2018).

III.1 Lactose

A lactose é um dissacarídeo que resulta de uma ligação glicosídica entre a D-galactose e a D-glucose, proveniente do soro do leite. Apresenta duas formas isoméricas (α -lactose e β -lactose) devendo-se esta diferenciação à configuração do carbono C₁ na porção da glicose (Figura 3) (European Medicines Agency, 2018). É dos excipientes mais utilizados na indústria farmacêutica, presente em 20% de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) e 65% de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), devido às suas características ótimas - inerte, barata, não tóxica, solúvel em água e quimicamente estável (Audicana Berasategui et al., 2011; Mill et al., 2018; Zarnpi et al., 2017).

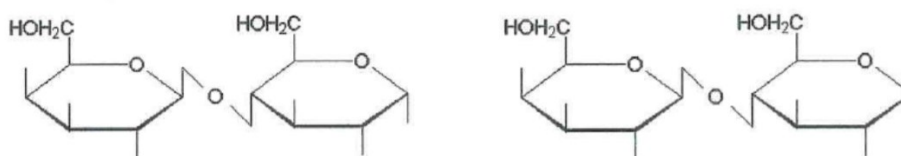


Figura 3 - Formas isoméricas da lactose, α -lactose e β -lactose

Fonte: (European Medicines Agency, 2018)

A lactose apresenta diversas formas, nomeadamente lactose mono-hidratada, lactose anidra e lactose mono-hidratada micronizada, sendo a lactose mono-hidratada e a lactose anidra os estados cristalinos e sólidos (European Medicines Agency, 2018).

É utilizada, preferencialmente, em cápsulas e comprimidos como expensor de volume ou para compressão direta, contudo também pode ser utilizada como veículo em inaladores de pó seco (Chatterjee & Alvi M., 2014; Mill et al., 2018). A utilização da lactose nestes inaladores permite uma maior eficiência após o início da respiração (particularmente na abertura do blister) através da veiculação do princípio ativo até às pequenas vias aéreas, verificando-se a libertação de sabor na dispensa das doses (Kelso, 2014; Nowak-Wegrzyn, G. Shapiro, Beyer, Bardina, & Sampson A., 2004).

Existem formulações, como as líquidas e as efervescentes, que raramente são constituídas por lactose (Mill et al., 2018).

Algumas vacinas (por exemplo tétano e difteria) contêm aminoácidos que são provenientes das PLV mas, de acordo com estudos realizados, não necessitam de ser

evitadas visto não existirem praticamente casos de reações alérgicas a estas (Davis & Kelso, 2018).

A lactose pode ser obtida através do leite desnatado após coagulação e filtração das proteínas do leite, separando-se as proteínas e diminuindo assim o risco para crianças e adultos com APLV (Nowak-Wegrzyn et al., 2004; Santoro, Andreozzi, Ricci, Mastorilli, & Caffarelli, 2019; Stefani et al., 2009). Pelo facto de a prevalência de reações alérgicas ser diminuta após o processo de filtração, alguns medicamentos não têm referenciado no Folheto Informativo (FI) que as pessoas com APLV deverão estar alertas para possíveis manifestações alérgicas (Nowak-Wegrzyn et al., 2004). Como tal, a forma mais segura será a exclusão de medicamentos com lactose na sua constituição ou, caso não seja possível, a utilização de medicamentos em que a lactose seja de origem sintética, pois, nestes casos, não existirá qualquer risco de contaminação, para o paciente (Audicana Berasategui et al., 2011). Ainda assim, quando originada uma reação alérgica a um medicamento, deverão ser realizados testes para identificar qual o alérgénio em causa (Kelso, 2014).

IV. Objetivo

O objetivo deste trabalho foi estudar a prevalência de proteínas do leite de vaca e derivados lácteos como excipientes de medicamentos de diversos grupos farmacoterapêuticos com AIM (Autorização de Introdução no Mercado) em Portugal, através da consulta do Resumo das Características do Medicamento (RCM).

V. Materiais e Métodos

A pesquisa de excipientes derivados do leite de vaca em medicamentos foi efetuada através da consulta do Resumo das Características do Medicamento (RCM) dos medicamentos de uso humano com Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal, disponível na Base de dados online de medicamentos de uso humano (INFOMED) (<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>). Este levantamento foi realizado entre 20 de fevereiro e 20 de outubro de 2020.

Os medicamentos estudados pertencem aos seguintes grupos farmacoterapêuticos, de acordo com a classificação do INFARMED (<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>):

- Grupo 1.1 Antibacterianos
 - 1.1.1. Penicilinas
 - 1.1.2 Cefalosporinas (de 1ª e 2ª geração)
- Grupo 2.10 - Analgésicos e antipiréticos
 - Paracetamol
 - Ácido acetilsalicílico
- Grupo 3.4.4.2.1 – Bloqueadores beta seletivos cardíacos
 - Com Ácido acetilsalicílico
- Grupo 3.7 – Antidislipídicos com Ácido acetilsalicílico
- Grupo 4.3.1.3 - Antiagregantes plaquetários
 - Ácido acetilsalicílico
- Grupo 5.1 Antiasmáticos e Broncodilatadores

A escolha destes grupos farmacoterapêuticos recaiu sobretudo na sua indicação terapêutica: foram selecionados grupos/fármacos utilizados em patologias com uma incidência significativa em crianças (antibióticos, antiasmáticos, antipiréticos e analgésicos). De realçar que alguns destes são MNSRM, como tal, o risco de serem adquiridos por pacientes com APLV, sem qualquer monitorização médica, é bastante elevado.

Foram utilizados como critérios de inclusão:

- medicamentos com os seguintes princípios ativos, isolados ou em associação:
 - paracetamol;
 - ácido acetilsalicílico (AAS);
 - benzilpenicilina benzatínica, benzilpenicilina potássica, benzilpenicilina sódica, fenoximetilpenicilina de potássio, amoxicilina, ampicilina, ampicilina sódica, flucloxacilina, pivmecilinam;
 - ceftarolina fosamilo, ceftobiprol, ceftolozano, cefadroxil, cefatrizina, cefazolina, cefradina, cefaclor, cefeprozil, cefoxitina, cefuroxima;
 - formoterol, brometo de glicopirrónio, brometo de umeclidínio, furoato de fluticasona, brometo de tiotrópio, brometo de ipratrópio, efedrina, fluticasona, indacaterol, olodaterol, procaterol, salbutamol, salmeterol, terbutalina, brometo de aclidínio, beclometasona, budenosida
- com Autorização de Introdução no Mercado aprovada em Portugal;
- com RCM disponível no INFOMED;
- medicamentos genéricos ou de marca;
- sob qualquer dosagem;
- de receita médica obrigatória ou de venda livre;
- preparações pediátricas e para adultos;
- sob qualquer forma farmacêutica.

Deste estudo excluíram-se todos os medicamentos que não cumprissem os critérios de inclusão.

Foram analisados os RCM dos primeiros 165 medicamentos que continham um dos fármacos indicados, na listagem do INFOMED, por ordem alfabética. No caso do ácido acetilsalicílico foram analisados todos os medicamentos constantes na base de dados visto o seu número ser inferior a 165.

Foi avaliada a indicação da presença de lactose e proteína do leite de vaca ou substâncias relacionadas através da leitura da lista completa de excipientes constante da secção 6.1 de cada RCM (Tabela 3).

Tabela 3 - Substâncias pesquisadas na lista completa de excipientes de cada RCM

Compostos	
• Albumina sérica bovina • Caseína • Caseinato • Composto lácteo, mistura láctea • Corante, aroma ou essência de: - Caramelo - Chocolate - Doce de leite - Manteiga - Iogurte - Creme de coco - Leite	• Cultura inicial de ácido láctico fermentado em leite ou soro de leite • Imunoglobulinas • Lactalbumina • Lactitol • Lactoferrina • Lactoglobulina • Lactose • Lactulose • Soro

Os medicamentos foram classificados como “não isento de alergénio” (NIA) quando continham na lista de excipientes algum dos componentes listados na Tabela 3 ou semelhante.

Para a revisão bibliográfica foram consultadas bases de dados online, nomeadamente PubMed, Google Académico e Scielo através de pesquisa avançada, com as palavras-chave: *lactose*, *pharmaceutical excipients*, *allergic reactions*, *milk cow allergy*, *excipients allergy* e *micronized lactose monohydrate* em combinação, com data de publicação entre 2010 e 2020. Foram selecionados e analisados artigos e documentos de interesse científico relevante, em língua portuguesa e inglesa. Foi ainda realizada uma pesquisa no site da EMA (*European Medicines Agency*) com a palavra-chave *lactose*. Adicionalmente, foram também consultados alguns livros científicos e trabalhos académicos de conteúdo complementar.

De modo a facilitar a comparação de resultados, as diferentes formas farmacêuticas foram agrupadas da seguinte forma:

- cápsula;
- comprimido/comprimido efervescente/granulado orodispersível;
- formulação injetável (solução para perfusão e suspensão/solução);
- pó para inalação (dispositivo inalador de dose calibrada); pó para inalação (dispositivo inalador de dose calibrada - multidose); pó para inalação (pó para inalação, cápsula; pó para inalação (recipiente unidose);
- solução para inalação (solução para inalação; solução/suspensão pressurizada para inalação; solução para inalação por vaporização/nebulização; aerossóis);
- supositório;
- suspensão;
- solução/xarope.

VI. Resultados

Neste estudo foram analisados 553 medicamentos, dos quais:

- 58 medicamentos com AAS:
 - 15 analgésicos
 - 32 antiagregantes
 - 9 antidiislipidémicos
 - 2 bloqueadores beta seletivos
- 165 medicamentos com Paracetamol (analgésicos e antipiréticos)
- 165 Antibacterianos
- 165 Antiasmáticos e broncodilatadores.

Após a análise dos RCM, não estavam isentos de alergénio (PLV/Lactose):

- 20 medicamentos com AAS
- 6 medicamentos com Paracetamol
- 2 Antibacterianos
- 99 Antiasmáticos e broncodilatadores (sendo este último grupo o com maior incidência).

Estes resultados estão ilustrados na Figura 4.

Os restantes medicamentos que não apresentavam qualquer menção a este tipo de excipientes no RCM, não foram categorizados como isentos de alergénio. Apesar de não vir mencionado no RCM, sem a garantia do laboratório fabricante da ausência de vestígios destes alergénios, pode-se considerar sempre a possibilidade de contaminações cruzadas durante o processo de produção.

Diversos medicamentos apresentavam também descrito no RCM a presença de aromas e essências (por exemplo nata ou baunilha), contudo, não existe qualquer evidência que estes poderão ser prejudiciais para APLV e, como tal, não foram considerados para este estudo.

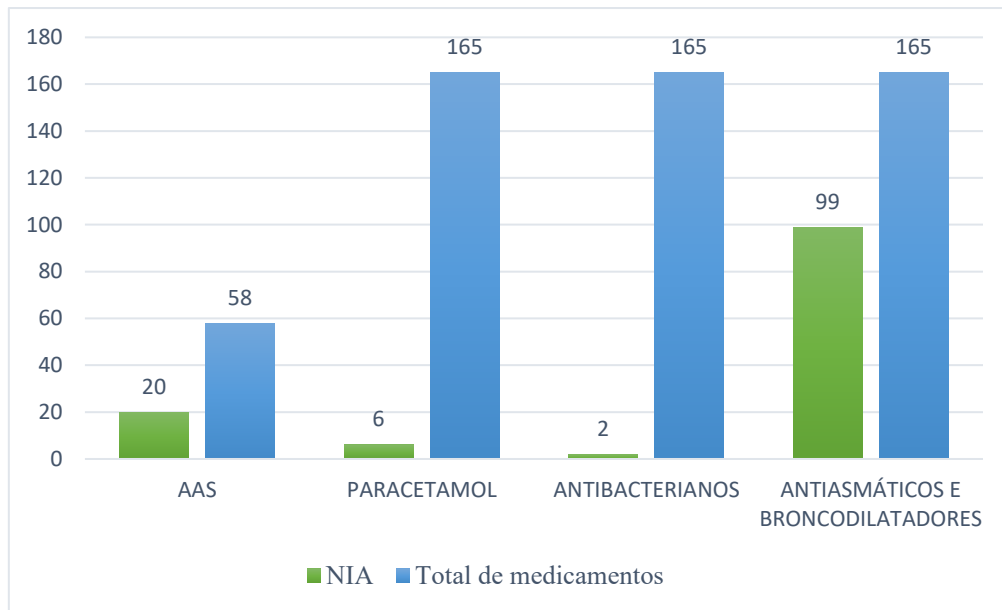


Figura 4 – Número de medicamentos não isentos de alérgico (NIA)

VI.1.1 Analgésicos e Antipiréticos

1.1.1 Ácido Acetilsalicílico

Dos 58 Medicamentos com AAS estudados, 20 (34,5%) indicam lactose como excipiente no seu RCM:

- 13 destes medicamentos pertencem ao grupo 4.3.1.3 - Antiagregantes plaquetários, visto possuírem o AAS em baixa dosagem;
- Seis medicamentos pertencem ao grupo 3.7 – Antidislipídicos;
- Um medicamento do grupo dos analgésicos e antipiréticos. Este medicamento é constituído por uma associação de AAS e Paracetamol, encontrando-se o primeiro em maior dosagem e, como tal, foi inserido neste grupo.

Analisando os dados em relação às formas farmacêuticas, verificou-se que os medicamentos que reportam a presença de excipientes derivados do leite de vaca são maioritariamente cápsulas (N=18, NIA= 14, das quais 1 cápsula de libertação prolongada) e comprimidos (N=38, NIA=6, dos quais 3 comprimidos gastrorresistentes, 2 comprimidos revestidos por película e 1 comprimido efervescente). Na forma

farmacêutica de suspensão (N=2), não existe qualquer menção a derivados do leite de vaca no RCM (Figura 5).

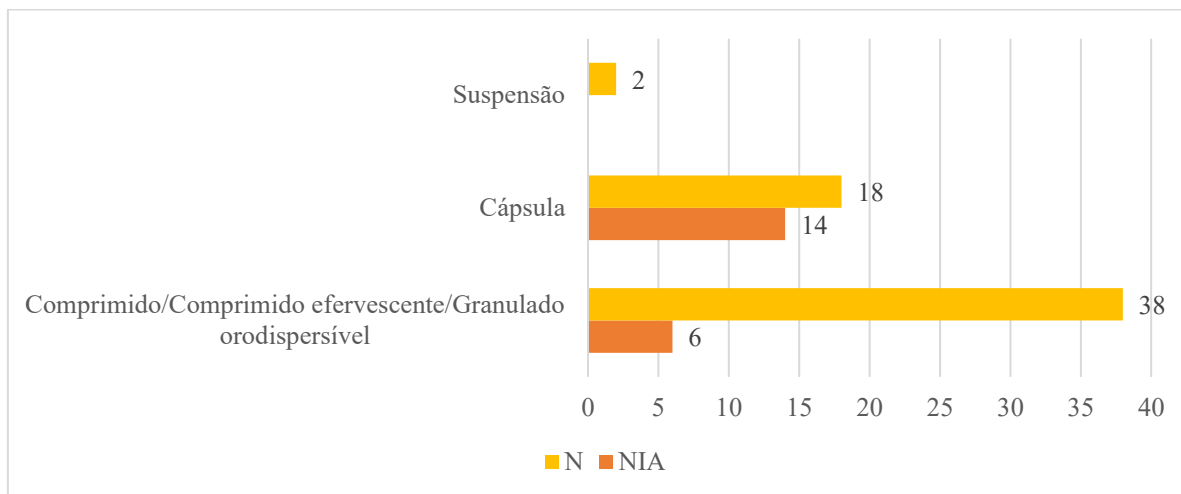


Figura 5 - Prevalência da presença de excipientes derivados do leite de acordo com a forma farmacêutica dos medicamentos com AAS

Relativamente à prevalência do alergénio nos medicamentos genéricos (N=8) e de marca (N=50), verifica-se que todos os medicamentos de AAS que apresentam um alergénio derivado do leite de vaca na lista de excipientes são de marca. Nestes, o alergénio foi sempre lactose, que se apresenta sob as seguintes formas:

- Lactose anidra
- Lactose mono-hidratada, sendo esta a mais comum (Tabela 4).

Em dois medicamentos (Clopidogrel + AAS e Hemopassdu), a lactose apresenta-se sob ambas as formas.

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

MEDICAMENTO	ALERGÊNIO
Ácido Acetilsalicílico Aristo 100 mg comprimidos gastrorresistentes	Lactose mono-hidratada
Ácido acetilsalicílico Krka 100 mg comprimido gastrorresistentes	Lactose mono-hidratada
Ácido Acetilsalicílico Mylan 100 mg comprimidos gastrorresistentes	Lactose mono-hidratada
Trinomia 100 mg + 40 mg + 10 mg cápsulas	Lactose mono-hidratada
Trinomia 100 mg + 40 mg + 5 mg cápsulas	Lactose mono-hidratada
Trinomia 100 mg + 40 mg + 2,5 mg cápsulas	Lactose mono-hidratada
Trinomia 100 mg + 20 mg + 10 mg cápsulas	Lactose mono-hidratada
Trinomia 100 mg + 20 mg + 5 mg cápsulas	Lactose mono-hidratada
Trinomia 100 mg + 20 mg + 2,5 mg cápsulas	Lactose mono-hidratada
Aggrenox 25 mg + 200 mg cápsulas de liberação prolongada	Lactose mono-hidratada
AFEERYL, 300 mg + 200 mg + 300 mg, comprimido efervescente	Lactose mono-hidratada
Clopidogrel + ASA Strami, 75 mg + 75 mg, cápsulas	Lactose anidra; Lactose mono-hidratada
Clopidogrel + ASA Strami, 75 mg + 100 mg, cápsulas	Lactose anidra; Lactose mono-hidratada
DuoPlavin 75 mg/75 mg comprimidos revestidos por película	Lactose mono-hidratada
DuoPlavin 75 mg/100 mg comprimidos revestidos por película	Lactose mono-hidratada
Hemopassduo, 75 mg + 75 mg, cápsulas	Lactose anidra; Lactose mono-hidratada
Hemopassduo, 75 mg + 100 mg, cápsulas	Lactose anidra; Lactose mono-hidratada
Rosuvastatina + Ácido acetilsalicílico ratiopharm 5 mg + 100 mg, cápsulas	Lactose mono-hidratada
Rosuvastatina + Ácido acetilsalicílico ratiopharm 10 mg + 100 mg, cápsulas	Lactose mono-hidratada
Rosuvastatina + Ácido acetilsalicílico ratiopharm 20 mg + 100 mg, cápsulas	Lactose mono-hidratada

1.1.2 Paracetamol

Dos 165 Medicamentos com Paracetamol estudados, 6 (3,6%) indicam lactose como excipiente no seu RCM. Todos estes medicamentos pertencem ao grupo 2.10 – Analgésicos e antipiréticos.

Analisando os dados em relação às formas farmacêuticas, verificou-se que todos os medicamentos que reportam a presença de excipientes derivados do leite de vaca são comprimidos (N=103, NIA= 6, dos quais 4 comprimidos efervescentes, 1 comprimido revestido por película e 1 comprimido). As restantes formas farmacêuticas (N=1 cápsula, N=4 suspensão, N=19 solução/xarope, N=22 supositório, N=16 injetável) não apresentam qualquer menção a derivados do leite de vaca no RCM (Figura 6).

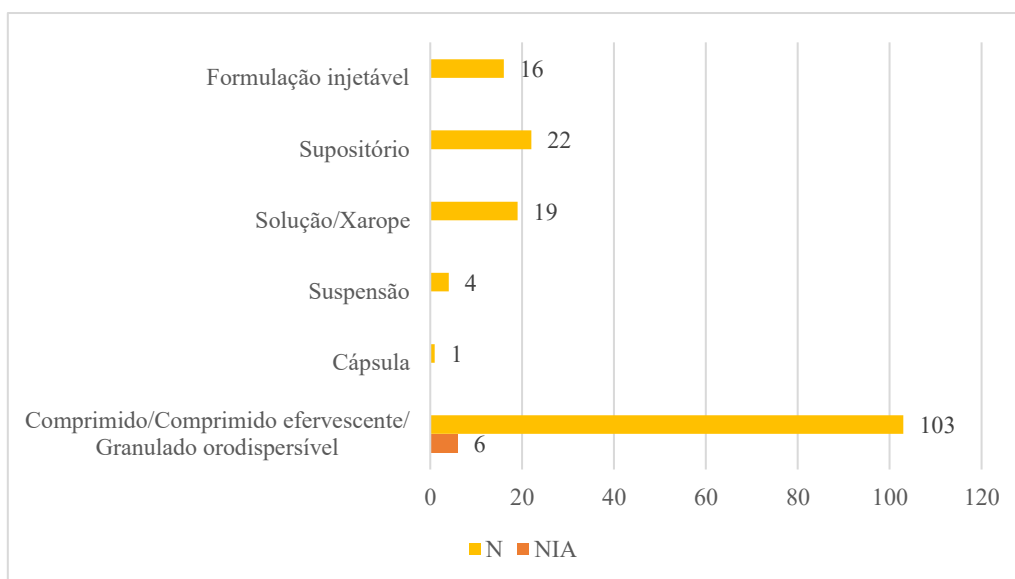


Figura 6 - Prevalência da presença de excipientes derivados do leite de acordo com a forma farmacêutica dos medicamentos com Paracetamol

Relativamente à prevalência do alergénio nos medicamentos genéricos (N=80) e de marca (N=85), verifica-se que todos os medicamentos com Paracetamol com alergénio derivado do leite de vaca na lista de excipientes são de marca. Nestes, o alergénio foi sempre lactose, que se apresenta sob a forma de lactose mono hidratada (Tabela 5).

Foram também encontrados três medicamentos com “essência de nata”, no entanto, não existe nenhuma evidência científica de que estes são prejudiciais para APLV e, como tal, não foram considerados.

Tabela 5 - Medicamentos de Paracetamol com lactose na lista de excipientes

MEDICAMENTO	ALERGÉNIO
Cêgripe, 1mg+500mg comprimido	Lactose mono-hidratada
Dolostop Duo, 150 mg + 500 mg Comprimido revestido por película	Lactose mono-hidratada
Codoforme 1000 mg, comprimidos efervescentes	Lactose mono-hidratada
Codoforme 500 mg, comprimidos efervescentes	Lactose mono-hidratada
Lisopan 1000 mg, comprimidos efervescentes	Lactose mono-hidratada
Lisopan® 500 500 mg, Comprimidos efervescentes	Lactose mono-hidratada

VI.1.2 Antibacterianos

Dos 165 Medicamentos antibacterianos estudados, 2 (1,2%) indicavam lactose como excipiente no seu RCM e pertencem ao grupo 1.1. – Antibacterianos:

- 1 aminopenicilina;
- 1 cefalosporina de 1^a geração.

Analisando os dados em relação às formas farmacêuticas, dos dois medicamentos que reportam a presença de excipientes derivados do leite de vaca, 1 encontra-se sob a forma de cápsula (N=20) e 1 de suspensão oral (N=27). As restantes formas farmacêuticas (N=44 comprimido, N=1 solução/xarope e N=73 injetável) não apresentam qualquer menção a derivados do leite de vaca no RCM (Figura 7).

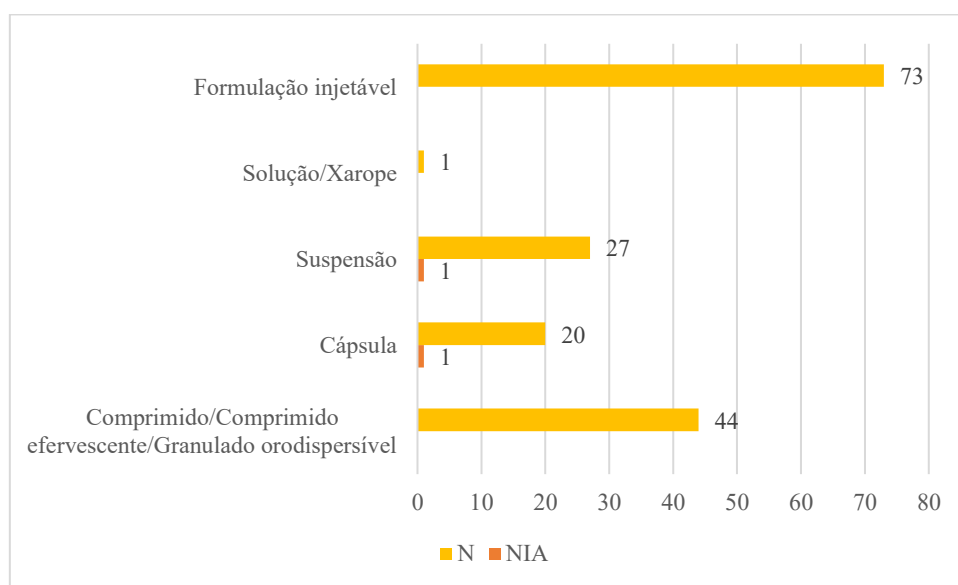


Figura 7 - Prevalência da presença de excipientes derivados do leite de acordo com a forma farmacêutica no grupo dos Antibacterianos

Relativamente à prevalência do alergénio nos medicamentos genéricos (N=68) e de marca (N=97), verifica-se que todos os antibacterianos com alergénio derivado do leite de vaca na lista de excipientes são de marca. Nestes, o alergénio foi sempre lactose, que se apresenta sob lactose anidra (Tabela 6).

Foi também identificado um medicamento com “essência de custard”, mas não existe nenhuma evidência científica de que este contém lactose e, como tal, não foi considerado.

Tabela 6 - Medicamentos do grupo dos Antibacterianos com lactose na lista de excipientes

MEDICAMENTO	ALERGÊNIO
Amoxicilina	
CIPAMOX 3g, pó oral	Lactose anidra
Cefradina	
Cefradur, 500 mg, Cápsulas	Lactose anidra

VI.1.3 Antiasmáticos e broncodilatadores

Dos 165 Antiasmáticos e broncodilatadores estudados, 99 (60,0%) indicavam lactose como excipiente no seu RCM, pertencendo todos ao grupo 5.1 – Antiasmáticos e broncodilatadores.

Analisando os dados em relação às formas farmacêuticas, verificou-se que os medicamentos que reportam a presença de excipientes derivados do leite de vaca são maioritariamente pós para inalação (N=100):

- NIA= 97 pós para inalação, dos quais:
 - 34 pós para inalação, em recipiente unidose;
 - 26 pós para inalação, cápsula;
 - 29 pós para inalação;
 - e 8 pós para inalação num recipiente multidose com dispositivo inalador de doses calibradas;
- NIA= 2 comprimidos (N=2)

As restantes formas farmacêuticas (N=56 solução para inalação, N=5 injetável, N=2 xarope) não apresentam qualquer menção a derivados do leite de vaca no RCM (Figura 8).

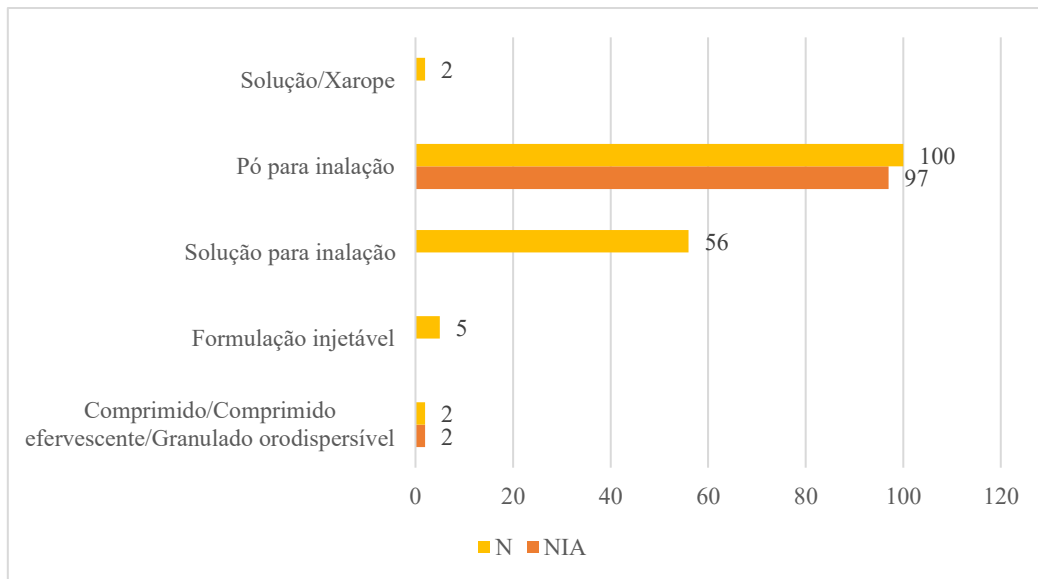


Figura 8 - Prevalência da presença de excipientes derivados do leite de acordo com a forma farmacêutica no grupo dos Antiasmáticos e broncodilatadores

Relativamente à prevalência do alergénio nos medicamentos genéricos (N=17) e de marca (N=148), verifica-se que, ao contrário dos grupos anteriores, existem medicamentos de marca (N=89; 60,1%) e genéricos (N=10; 58,8%) com alergénio derivado do leite de vaca na lista de excipientes. Nestes, o alergénio foi sempre lactose, que se apresenta sob as seguintes formas:

- Lactose anidra
- Lactose
- Lactose mono-hidratada micronizada
- Lactose mono-hidratada, sendo esta a mais comum (Tabela 7).

Em dois medicamentos (Formoterol Farmoz 12 µg e Formoterol Generis 12 µg) a lactose apresenta-se sob as formas de lactose mono-hidratada e lactose mono-hidratada micronizada.

Tabela 7 - Medicamentos do grupo dos Antiasmáticos e broncodilatadores com lactose na lista de excipientes

MEDICAMENTO	ALERGÊNIO
Brometo de umeclidínio + Vilanterol	
Ultibro Breezhaler 85 microgramas/43 microgramas pó para inalação, cápsulas	Lactose monohidratada
Ulnar Breezhaler 85 microgramas/43 microgramas, pó para inalação, cápsulas	Lactose monohidratada
Xoterna Breezhaler 85 microgramas/43 microgramas pó para inalação, cápsulas	Lactose monohidratada
ANORO ELLIPTA 55 microgramas/22 microgramas pó para inalação em recipiente unidose	Lactose monohidratada
LAVENTAIR ELLIPTA 55 microgramas/22 microgramas pó para inalação em recipiente unidose	Lactose monohidratada
Budesonida + Formoterol	
BiResp Spiromax 160 microgramas/4,5 microgramas, pó para inalação	Lactose monohidratada
BiResp Spiromax 320 microgramas/9 microgramas, pó para inalação	Lactose monohidratada
DuoResp Spiromax 160 microgramas/4,5 microgramas, pó para inalação	Lactose monohidratada
DuoResp Spiromax 320 microgramas/9 microgramas, pó para inalação	Lactose monohidratada
Furoato de fluticasona + Brometo de umeclidínio + Vilanterol	
Elebrato Ellipta 92 microgramas/55 microgramas/22 microgramas pó para inalação em recipiente unidose	Lactose monohidratada
Temybric Ellipta 92 microgramas/55 microgramas/22 microgramas pó para inalação em recipiente unidose	Lactose monohidratada
Trelegly Ellipta 92 microgramas/55 microgramas/22 microgramas pó para inalação em recipiente unidose	Lactose monohidratada

Tabela 7 (continuação) - Medicamentos do grupo dos Antiasmáticos e broncodilatadores com lactose na lista de excipientes

MEDICAMENTO	ALERGÉNIO
Furoato de fluticasona + Vilanterol	
Relvar Ellipta 184 microgramas/22 microgramas pó para inalação em recipiente unidose	Lactose monohidratada
Relvar Ellipta 92 microgramas/22 microgramas pó para inalação em recipiente unidose	Lactose monohidratada
Revinty Ellipta 184 microgramas/22 microgramas pó para inalação em recipiente unidose	Lactose monohidratada
Revinty Ellipta 92 microgramas/22 microgramas pó para inalação em recipiente unidose	Lactose monohidratada
Beclometasona + Formoterol	
Foster Nexthaler 200 microgramas/dose + 6 microgramas/dose pó para inalação	Lactose monohidratada
Brometo de acilidínio + Formoterol	
Brimica Genuair 340 microgramas/12 microgramas pó para inalação	Lactose monohidratada
Duaklir Genuair 340 microgramas/12 microgramas pó para inalação	Lactose monohidratada
Budesonida + Formoterol	
Airbufo Forspiro 160 microgramas/inalação + 4,5 microgramas/inalação, pó para inalação, em recipiente unidose	Lactose monohidratada
Assieme Turbohaler, 160 microgramas/4,5 microgramas/inalação, pó para inalação	Lactose monohidratada
Assieme Turbohaler, 80 microgramas/4,5 microgramas/inalação, pó para inalação	Lactose monohidratada
Assieme Turbohaler 320/9, 320 microgramas/9 microgramas/inalação, pó para inalação	Lactose monohidratada
Budesonida + Formoterol Elpen 194 microgramas/dose + 5,5 microgramas/dose, pó para inalação em recipiente unidose	Lactose monohidratada
Budesonida + Formoterol Elpen 380 microgramas/dose + 11 microgramas/dose, pó para inalação em recipiente unidose	Lactose monohidratada
Budesonida + Formoterol Elpen 97 microgramas/dose + 5,5 microgramas/dose, pó para inalação em recipiente unidose	Lactose monohidratada

Tabela 7 (continuação) - Medicamentos do grupo dos Antiasmáticos e broncodilatadores com lactose na lista de excipientes

MEDICAMENTO	ALERGÊNIO
Budesonida + Formoterol (cont.)	
Bufomix Easyhaler, 160 microgramas/4,5 microgramas/inalação, pó para inalação	Lactose monohidratada
Bufomix Easyhaler, 320 microgramas/9 microgramas/inalação, pó para inalação	Lactose monohidratada
Bufomix Easyhaler, 80 microgramas/4,5 microgramas/inalação, pó para inalação	Lactose monohidratada
Gibiter Easyhaler, 160 microgramas/4,5 microgramas/inalação, pó para inalação	Lactose monohidratada
Gibiter Easyhaler, 320 microgramas/9 microgramas/inalação, pó para inalação	Lactose monohidratada
Gibiter Easyhaler, 80 microgramas/4,5 microgramas/inalação, pó para inalação	Lactose monohidratada
Symbicort Turbohaler, 160 microgramas/4,5 microgramas/inalação, pó para inalação	Lactose monohidratada
Symbicort Turbohaler, 80 microgramas/4,5 microgramas/inalação, pó para inalação	Lactose monohidratada
Symbicort Turbohaler 320/9, 320 microgramas/9 microgramas/inalação, pó para inalação	Lactose monohidratada
Fluticasona + Salmeterol	
Airflusal Forspiro, 50 microgramas + 250 microgramas /dose, pó para inalação em recipiente unidose	Lactose monohidratada
Airflusal Forspiro, 50 microgramas + 500 microgramas/dose, pó para inalação em recipiente unidose	Lactose monohidratada
Brisomax Diskus 100 microgramas/dose+50 microgramas/dose pó para inalação em recipiente unidose	Lactose monohidratada
Brisomax Diskus 250 microgramas/dose+50 microgramas/dose pó para inalação em recipiente unidose	Lactose monohidratada
Brisomax Diskus 500 microgramas/dose+50 microgramas/dose pó para inalação em recipiente unidose	Lactose monohidratada

Tabela 7 (continuação) - Medicamentos do grupo dos Antiasmáticos e broncodilatadores com lactose na lista de excipientes

MEDICAMENTO	ALERGÊNIO
Dimenium 250 µg/dose + 50 µg/dose, pó para inalação em recipiente unidose	Lactose monohidratada
Dimenium 500 µg/dose + 50 µg/dose, pó para inalação em recipiente unidose	Lactose monohidratada
Fluticasona + Salmeterol Finao Biotech (100 µg + 50 µg)/ dose pó para inalação, em recipiente unidose	Lactose monohidratada
Fluticasona + Salmeterol Finao Biotech (250 µg + 50 µg)/ dose pó para inalação, em recipiente unidose	Lactose monohidratada
Fluticasona + Salmeterol Finao Biotech (500 µg + 50 µg)/ dose pó para inalação, em recipiente unidose	Lactose monohidratada
Maizar Diskus 100 microgramas/dose + 50 microgramas/dose Pó para inalação em recipiente unidose	Lactose monohidratada
Maizar Diskus 250 microgramas/dose + 50 microgramas/dose Pó para inalação em recipiente unidose	Lactose monohidratada
Maizar Diskus 500 microgramas/dose + 50 microgramas/dose Pó para inalação em recipiente unidose	Lactose monohidratada
Salflumix Easyhaler 250 microgramas/dose + 50 microgramas/dose, pó para inalação	Lactose monohidratada
Salflumix Easyhaler 500 microgramas/dose + 50 microgramas/dose, pó para inalação	Lactose monohidratada
Seretaide Diskus, 50 microgramas/100 microgramas/dose pó para inalação, em recipiente unidose	Lactose monohidratada
Seretaide Diskus, 50 microgramas/250 microgramas/dose pó para inalação, em recipiente unidose	Lactose monohidratada
Seretaide Diskus, 50 microgramas/500 microgramas/dose pó para inalação, em recipiente unidose	Lactose monohidratada
Veraspir Diskus, 50 microgramas/100 microgramas/dose pó para inalação, em recipiente unidose	Lactose monohidratada
Veraspir Diskus, 50 microgramas/250 microgramas/dose pó para inalação, em recipiente unidose	Lactose monohidratada
Veraspir Diskus, 50 microgramas/500 microgramas/dose pó para inalação, em recipiente unidose	Lactose monohidratada

Tabela 7 (continuação) - Medicamentos do grupo dos Antiasmáticos e broncodilatadores com lactose na lista de excipientes

MEDICAMENTO	ALERGÊNIO
Formoterol	
Foradil 12 microgramas pó para inalação, cápsula	Lactose monohidratada
Formoterol Broncotec 12 µg pó para inalação, cápsulas	Lactose monohidratada
Formoterol Ciclum 12 µg Pó para inalação, cápsulas	Lactose monohidratada
Formoterol Farmoz 12 µg Pó para Inalação, Cápsula Dura	Lactose mono-hidratada; Lactose mono-hidratada micronizada
Formoterol Generis 12 µg Pó para Inalação, Cápsulas Duras	Lactose mono-hidratada; Lactose mono-hidratada micronizada
Formoterol Mylan 12µg Pó para Inalação, Cápsula	Lactose monohidratada
Formoterol Novolizer 12 µg Pó para inalação	Lactose monohidratada
Formoterol Novolizer 6 µg/dose, Pó para inalação	Lactose monohidratada
Formoterol ToLife 12 µg Pó para inalação, cápsula	Lactose monohidratada
Formoterol Zentiva 12 µg Pó para inalação, cápsula	Lactose monohidratada
Oxis Turbohaler 4.5 µg/dose Pó para inalação	Lactose monohidratada
Oxis Turbohaler 9 µg/dose Pó para inalação	Lactose monohidratada

Tabela 7 (continuação) - Medicamentos do grupo dos Antiasmáticos e broncodilatadores com lactose na lista de excipientes

MEDICAMENTO	ALERGÉNIO
Indacaterol	
Hirobriz Breezhaler 150 µg Pó para inalação, cápsula	Lactose monohidratada
Hirobriz Breezhaler 300 µg Pó para inalação, cápsula	Lactose monohidratada
Onbrez Breezhaler 150 µg Pó para inalação, cápsula	Lactose monohidratada
Onbrez Breezhaler 300 µg Pó para inalação, cápsula	Lactose monohidratada
Oslif Breezhaler 150 µg Pó para inalação, cápsula	Lactose monohidratada
Oslif Breezhaler 300 µg Pó para inalação, cápsula	Lactose monohidratada
Procaterol	
Onsudil 0.05 mg, Comprimido	Lactose
Salbutamol	
Salbutamol Novolizer 100 µg/dose, Pó para inalação	Lactose monohidratada
Ventilan 4 mg, Comprimido	Lactose monohidratada
Salmeterol	
Dilamax Diskus 50 µg/dose, Pó para inalação	Lactose monohidratada
Serevent Diskus 50 µg/dose, Pó para inalação	Lactose
Terbutalina	
Bricanyl Turbohaler 500 µg/dose, Pó para inalação	Lactose monohidratada

Tabela 7 (continuação) - Medicamentos do grupo dos Antiasmáticos e broncodilatadores com lactose na lista de excipientes

MEDICAMENTO	ALERGÊNIO
Brometo de aclidínio	
Bretaris Genuair 322 microgramas pó para inalação	Lactose monohidratada
Eklira Genuair 322 microgramas pó para inalação	Lactose monohidratada
Brometo de glicopirrônio	
Enurev Breezhaler 44 microgramas pó para inalação, cápsulas	Lactose monohidratada
Seebri Breezhaler 44 microgramas pó para inalação, cápsulas	Lactose monohidratada
Tovanor Breezhaler 44 microgramas pó para inalação, cápsulas	Lactose monohidratada
Brometo de tiotrópio	
Braltus 10 microgramas por dose libertada, pó para inalação, cápsula	Lactose monohidratada
Gregal 10 microgramas por dose libertada, pó para inalação, cápsula	Lactose monohidratada
Sirkava 18 microgramas, pó para inalação, cápsula	Lactose monohidratada
Spiriva 18 microgramas, pó para inalação, cápsula	Lactose monohidratada
Brometo de umeclidínio	
Incruse Ellipta 55 microgramas pó para inalação em recipiente unidose	Lactose monohidratada

Tabela 7 (continuação) - Medicamentos do grupo dos Antiasmáticos e broncodilatadores com lactose na lista de excipientes

MEDICAMENTO	ALERGÉNIO
Budenosida	
Budesonida Farmoz 200 microgramas/dose pó para inalação	Lactose monohidratada
Budesonida Farmoz 400 microgramas/dose pó para inalação	Lactose monohidratada
Budesonida Novolizer 200 microgramas pó para inalação	Lactose monohidratada
Budesonida Novolizer 400 microgramas pó para inalação	Lactose monohidratada
Budesonida Tecnicort 200 microgramas/dose pó para inalação	Lactose monohidratada
Budesonida Tecnicort 400 microgramas/dose pó para inalação	Lactose monohidratada
Miflonide Breezhaler 200 microgramas pó para inalação, cápsulas	Lactose monohidratada
Miflonide Breezhaler 400 microgramas, pó para inalação, cápsulas	Lactose monohidratada
Budesonida + Formoterol	
Airbufof Forspiro 160 microgramas/inalação + 4,5 microgramas/inalação, pó para inalação, em recipiente unidose	Lactose monohidratada

Relativamente ao universo total de medicamentos estudados, dos diversos grupos farmacoterapêuticos, a presença de lactose ou PLV, apresenta diversas denominações (Figura 9):

- “lactose monohidratada” (96,1%, N=122);
- “lactose anidra” (4,7%, N=6);
- “lactose” (2,4%, N=3);
- “lactose monohidratada micronizada” (1,6%; N=2)

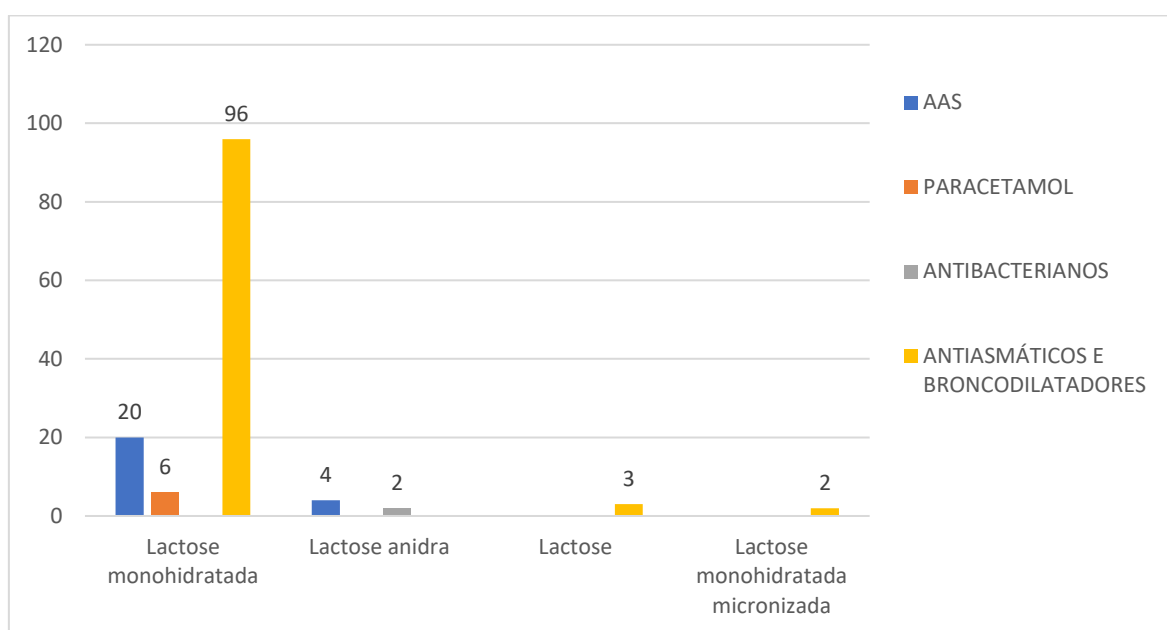


Figura 9 - Denominações utilizadas para lactose nos RCM dos medicamentos

Observa-se que, dos 127 medicamentos com lactose como excipiente, a forma predominante é a lactose mono hidratada, em cerca de 96,1%, seguindo-se a lactose anidra, com 4,7%, sendo o grupo farmacoterapêutico “Antiasmáticos e broncodilatadores” o que abrangeu um maior número de denominações. É importante salientar que alguns medicamentos contêm mais do que um tipo de lactose na sua constituição.

VII. Discussão

Após a análise dos 553 medicamentos, foi possível verificar que 127 estão identificados no RCM como não isentos de alergénio (PLV ou derivados do leite de vaca). Destes, destaca-se a forma farmacêutica “pó para inalação” pertencente ao grupo farmacoterapêutico dos “Antiasmáticos e broncodilatadores”, em que a presença de lactose é muito prevalente (60%). Este resultado, encontra-se em concordância com Santoro et al. (2019) que defendeu que os inaladores de pó seco são a formulação em que a presença de lactose como excipiente é mais frequente.

A nível dos restantes grupos farmacoterapêuticos analisados, observa-se uma baixa prevalência de lactose.

A literatura reporta alguns estudos semelhantes ao deste trabalho. Num deles foi analisada a lista de excipientes de diversos medicamentos que provocavam reações alérgicas de outros grupos farmacoterapêuticos (como por exemplo: insulinas, anti-histamínicos, laxantes, anti-inflamatórios não esteroides, antibióticos, corticosteroides, entre outros). Dos excipientes analisados, um deles foi a lactose, que foi identificada nos corticosteroides (Caballero & Quirce, 2020). Apesar de neste estudo terem sido estudados antibióticos e analgésicos (não existindo referência de quais os princípios ativos) – grupos comuns ao estudo deste trabalho – não existiu qualquer menção a lactose ou PLV nos excipientes (Caballero & Quirce, 2020). Estes dados não estão de acordo com o presente estudo, visto que foram identificados 2 antibióticos e 26 analgésicos com lactose, num universo total de N= 388.

No Brasil, foi realizado um estudo onde se analisou a lista de excipientes de 181 medicamentos que provocavam reações alérgicas de diversos grupos farmacoterapêuticos (anti-inflamatórios não esteroides, antibacterianos, broncodilatadores, anticonvulsivantes, entre outros). Destes 181 medicamentos, 51 (28%) continham lactose identificada no folheto informativo, estando maioritariamente presente na forma de cápsulas e no grupo dos antiasmáticos e broncodilatadores (por exemplo, budesonida, fluticasona, formoterol) (Stefani et al., 2009). Comparando com o presente estudo, é possível concluir que o grupo com maior incidência é o mesmo (antiasmáticos e broncodilatadores) e até alguns princípios ativos são comuns. Porém a forma farmacêutica predominante não está em concordância (sendo no presente estudo os pós para inalação). Apesar do universo de amostras ser diferente (N=181 *versus* N=553), o

valor de incidência de lactose é semelhante no estudo de Stefani et al. (2009) (28%) e no presente trabalho (23%).

Os inaladores de pó seco, de acordo com a literatura, são os que têm um maior número de relatos de hipersensibilidade. Tal poderá dever-se por a lactose se depositar na orofaringe (cerca de 98% dos casos) levando à sua ingestão (European Medicines Agency, 2018).

Santoro et al. (2019) determinou que as formulações injetáveis são as que apresentam maior percentagem de lactose (após os inaladores de pó seco), apesar de tal não se ter verificado nos grupos estudados.

Outro dos parâmetros analisados neste estudo foi a forma em que se apresentava o alérgeno, visto a lactose poder estar presente de diversas formas. A lactose mono-hidratada foi a predominante, seguindo-se a lactose anidra.

A lactose mono-hidratada é maioritariamente utilizada em comprimidos, para o seu enchimento ou na produção de uma cobertura brilhante e dura, que facilita a deglutição (European Medicines Agency, 2018). Pode igualmente ser utilizada como transportador do princípio ativo ou expensor de volume em inaladores, pois a sua junção permite um melhor manuseamento durante o fabrico, nomeadamente em pequenas doses de medicamento (Healy, Amaro, Paluch, & Tajber, 2014).

Tal é observado neste estudo, onde maioritariamente os comprimidos são constituídos por lactose mono-hidratada, assim como, os dispositivos para inalação. Estes últimos, apresentam algumas formulações comerciais constituídas por mais do que um tipo de lactose.

A lactose anidra é muito comum em cápsulas, para o enchimento destas, mas também pode ser utilizada na compressão direta dos comprimidos (European Medicines Agency, 2018). Ao observar-se os medicamentos que são constituídos por lactose anidra (N=6), concluiu-se que maioritariamente são cápsulas, o que vai de encontro ao referido anteriormente.

A lactose utilizada na indústria farmacêutica, como referido em III 1., é submetida a um processo de purificação para a remoção das PLV, diminuindo o risco para doentes com APLV (Santoro et al., 2019). Durante esse processo pode existir contaminação por proteínas – contaminação cruzada, resultando em casos de reações alérgicas (Spiegel & Anolik, 2008). Alguns exemplos foram relatados na literatura, nomeadamente na

população pediátrica, após o tratamento com medicamentos que continham lactose com vestígios de PLV (European Medicines Agency, 2018). Embora tal seja raro, pode acontecer e, como tal, não é possível assegurar que os restantes medicamentos analisados neste estudo (426) estejam totalmente isentos de lactose. A maioria dos estudos incidiu em formulações injetáveis e inaladores, sendo raramente em formulações orais (European Medicines Agency, 2018).

Na literatura, foi reportada uma criança asmática com queixas de aperto no peito e uma diminuição no VEF₁ (Volume Expiratório no primeiro segundo) que sofreu uma reação anafilática após a inalação de fluticasona e salmeterol. Foi realizado um teste cutâneo, o qual teve resultado positivo de alergia para o lote do medicamento em questão. Após a realização de um teste para um lote diferente, este teve um resultado negativo. Concluiu-se que a lactose do lote se encontrava contaminada com proteínas do leite de vaca (Kelso, 2014; Santoro et al., 2019).

Outro caso semelhante foi num rapaz de 10 anos, asmático e alérgico a PLV que após a utilização de um inalador contendo fluticasona e lactose, apresentou queixas de urticária em redor dos lábios e broncoespasmo (European Medicines Agency, 2018).

Também uma criança de 8 anos com alergia ao leite de vaca apresentou queixas de prurido lingual e labial e saturação de oxigénio após a utilização de um inalador com budesonida e lactose. Neste caso foi realizada uma espectrometria de massa que não encontrou nenhum traço de contaminação PLV no medicamento, mas vários resíduos derivados da galactose com suspeita de potencial alergénico (European Medicines Agency, 2018).

Alguns inaladores de pó seco, como Symbicort Turbohaler (budesonida/formoterol) incluem uma referência à proteína do leite de vaca na "hipersensibilidade à substância ativa ou qualquer um dos excipientes", estando como contraindicação na seção 4.3 do RCM. Muitos outros medicamentos não apresentam qualquer indicação (European Medicines Agency, 2018). No presente estudo, dos inaladores de pó seco NIA, verificou-se que todos contêm uma contraindicação na seção 4.3 para a hipersensibilidade, como mencionado pela EMA. Foi ainda possível verificar que alguns destes medicamentos contêm nessa seção o aviso “contém proteínas do leite” (Tabela 8).

Tabela 8 - Medicamentos com contraindicação na seção 4.3 do RCM para Proteínas do Leite

MEDICAMENTOS
Assieme Turbohaler, 160 microgramas/4,5 microgramas/inalação, pó para inalação
Assieme Turbohaler, 80 microgramas/4,5 microgramas/inalação, pó para inalação
Assieme Turbohaler 320/9, 320 microgramas/9 microgramas/inalação, pó para inalação
Budesonida + Formoterol Elpen 194 microgramas/dose + 5,5 microgramas/dose, pó para inalação em recipiente unidose
Budesonida + Formoterol Elpen 380 microgramas/dose + 11 microgramas/dose, pó para inalação em recipiente unidose
Budesonida + Formoterol Elpen 97 microgramas/dose + 5,5 microgramas/dose, pó para inalação em recipiente unidose
Bufomix Easyhaler, 160 microgramas/4,5 microgramas/inalação, pó para inalação
Bufomix Easyhaler, 320 microgramas/9 microgramas/inalação, pó para inalação
Bufomix Easyhaler, 80 microgramas/4,5 microgramas/inalação, pó para inalação
Gibiter Easyhaler, 160 microgramas/4,5 microgramas/inalação, pó para inalação
Gibiter Easyhaler, 320 microgramas/9 microgramas/inalação, pó para inalação
Gibiter Easyhaler, 80 microgramas/4,5 microgramas/inalação, pó para inalação
Symbicort Turbohaler, 160 microgramas/4,5 microgramas/inalação, pó para inalação
Symbicort Turbohaler, 80 microgramas/4,5 microgramas/inalação, pó para inalação
Symbicort Turbohaler 320/9, 320 microgramas/9 microgramas/inalação, pó para inalação
Salflumix Easyhaler 250 microgramas/dose + 50 microgramas/dose, pó para inalação
Salflumix Easyhaler 500 microgramas/dose + 50 microgramas/dose, pó para inalação
Foradil 12 microgramas pó para inalação, cápsula
Formoterol Mylan 12µg Pó para Inalação, Cápsula
Salbutamol Novolizer 100 µg/dose, Pó para inalação
Braltus 10 microgramas por dose libertada, pó para inalação, cápsula
Gregal 10 microgramas por dose libertada, pó para inalação, cápsula
Spiriva 18 microgramas, pó para inalação, cápsula
Budesonida Novolizer 200 microgramas pó para inalação
Budesonida Novolizer 400 microgramas pó para inalação

A nível de formulações injetáveis, foram relatados alguns casos de reações de hipersensibilidade ao succinato de metilprednisolona sódica e a vacinas contra a difteria e o tétano (onde 6 de 8 crianças tiveram reações alérgicas imediatas às PLV). O mesmo foi relatado com a vacina contra a poliomielite (4 crianças com reações alérgicas imediatas após a administração) (Kelso, 2014).

A nível de formulações orais, foram reportados dois casos, em adultos, na administração de comprimidos contendo lactose através de procedimentos de farmacovigilância da UE (União Europeia) (European Medicines Agency, 2018).

Contrariamente, um estudo realizado em 278 pacientes alérgicos a PLV, dum grupo de 8 418 asmáticos, onde 21 estavam medicados com Asmanex (mometasona) ou Advair diskus (fluticasona e salmeterol), não foram identificadas quaisquer reações alérgicas ligadas à ingestão de PLV. Isto poderá dever-se a um baixo grau de contaminação de PLV (Spiegel & Anolik, 2008).

Apesar da contradição existente, a opinião geral entre os autores é que estes medicamentos não necessitam de ser evitados pelas pessoas com APLV, visto existir uma grande variabilidade entre lotes (quantidade aleatória de proteína contaminante), mas também a nível de cada paciente (elevada sensibilidade e presença de anticorpos IgE específicos para o epítipo da proteína contaminante), à exceção da injeção de metilprednisolona, uma vez que, contém lactose de origem bovina (Kelso, 2014; Santoro et al., 2019).

Após a análise das diversas notificações de reações de hipersensibilidade nos diferentes medicamentos e vias de administração, a EMA concluiu que deve ser imposta uma contraindicação em medicamentos injetáveis com lactose, para pacientes com APLV. Quanto aos administrados por via oral e inalatória, visto que a variedade destes no mercado é muito superior ao número de notificações de hipersensibilidade, e alguns são utilizados por pacientes com APLV, sem qualquer reação adversa, foi proposta a colocação de uma advertência no Folheto Informativo (FI) dos medicamentos para que contactem com o médico ou farmacêutico, em vez de serem totalmente restringidos (European Medicines Agency, 2018).

VIII. Conclusão

Após a análise dos RCM dos 553 medicamentos, concluiu-se que o grupo dos Antiasmáticos e Broncodilatadores foi o que apresentou maior número de medicamentos não isentos de alergénio (N=99), seguindo-se os medicamentos com AAS (N=20), com Paracetamol (N=6) e os Antibacterianos (N=2). Dos restantes 426 medicamentos, sem qualquer menção no RCM, não é possível concluir se são isentos de alergénio, uma vez que estes podem ser alvo de uma contaminação com proteínas (contaminação cruzada), colocando em risco a segurança para doentes com APLV.

De todas as formas farmacêuticas, a que revelou maior incidência de lactose foi a do pó para inalação, seguindo-se as cápsulas e os comprimidos.

Foi ainda realizada a comparação entre os medicamentos genéricos e de marca em termos de prevalência dos alergénios. À exceção do grupo dos Antiasmáticos e broncodilatadores (com 99 medicamentos NIA identificados, dos quais 10 eram genéricos, 10,1%) em todos os outros medicamentos dos restantes grupos, apenas os medicamentos de marca indicavam presença de alergénios no seu RCM.

Em relação ao tipo de alergénio presente, foram identificadas diferentes formas de lactose, sendo a mais comum a lactose mono-hidratada. Tal poderá justificar-se por a maior percentagem de lactose incidir sobre o grupo dos inaladores, no qual é bastante utilizada para a potenciação do princípio ativo, aumentando a sua distribuição.

Pelo facto de existirem na literatura alguns casos onde foram reportadas reações de hipersensibilidade e outros onde não existiu qualquer reação adversa na administração dos medicamentos, seria muito relevante a realização de mais estudos que comprovassem a segurança destes medicamentos em lactentes e crianças.

Uma vez que estes estudos não podem ser realizados, devido a questões éticas, e não é possível assegurar a isenção de lactose nos medicamentos, uma solução poderá ser a utilização de vias de administração alternativas (nomeadamente a retal) ou soluções orais, visto que a sua incidência com lactose é menor. Quando tal não é possível, a administração dos medicamentos deverá ser acompanhada por uma vigilância médica ou farmacêutica, de forma a minimizar os riscos para estes pacientes. Durante a realização do presente estudo foram também realizados dois posters científicos para Congressos, de forma a sensibilizar e despertar cada vez mais os profissionais de saúde para este tema (Anexo I e II).

É importante salientar que os fabricantes deverão remover ou diminuir ao máximo a presença de resíduos de alergénios nos medicamentos e que os profissionais de saúde deverão estar conscientes sobre a contra-indicação de diversos medicamentos em doentes com APLV para, quando no ato de prescrição, dispensa ou administração, estarem atentos a possíveis reações de hipersensibilidade e realizarem uma monitorização mais consciente.

Seria também um grande contributo para minimizar as dúvidas por parte dos profissionais de saúde e erros de prescrição que a pesquisa no INFOMED pudesse ser feita por excipiente, de forma a facilitar a procura dos medicamentos com os vários alergénios.

IX. Bibliografia

- Anagnostou, K. (2018). Anaphylaxis in Children: Epidemiology, Risk Factors and Management. *Current Pediatric Reviews*, 14(3), 180–186. <https://doi.org/10.2174/1573396314666180507115115>
- Audicana Berasategui, M. T., Barasona Villarejo, M. J., Corominas Sánchez, M., de Barrio Fernández, M., García Avilés, M. C., García Robaina, J. C., ... Torres Jaén, M. J. (2011). Potential hypersensitivity due to the food or food additive content of medicinal products in Spain. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 21(7), 496–506. Disponível em <http://www.jiaci.org/issues/vol21issue7/1.pdf>
- Boyce, J. A., Assa'ad, A., Burks, A. W., Jones, S. M., Sampson, H. A., Wood, R. A., ... Fenton, M. J. (2010). Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel Acknowledgments Primary Authors Office of Food Additive Safety. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126(6), S1–S58. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.10.007>
- Caballero, M. L., & Quirce, S. (2020). Immediate hypersensitivity reactions caused by drug excipients: A literature review. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 30(2), 86–100. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0476>
- Chatterjee, P., & Alvi M., M. (2014). Chapter 24 - Excipients and Active Pharmaceutical Ingredients. In D. Bar-Shalom & K. Rose (Eds.), *Pediatric Formulations: A Roadmap* (Vol. 11, pp. 347–361). Philadelphia, Estados Unidos da América. <https://doi.org/10.1007/978-1-4899-8011-3>
- Davis, C. M., & Kelso, J. M. (2018). Food Allergy Management. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 38(1), 53–64. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2017.09.005>
- Devdas, J. M., Mckie, C., Fox, A. T., & Ratageri, V. H. (2017). Food Allergy in Children: An Overview. *Indian J Pediatr*, 1–6. <https://doi.org/10.1201/9781315151786>
- Dunlop, J. H., & Keet, C. A. (2017). Epidemiology of Food Allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 38(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2017.09.002>
- European Medicines Agency. (2018). Information for the package leaflet regarding

- proline used as an excipient in medicinal products for human use. *Science Medicines Health*, 1–24. Retrieved from www.ema.europa.eu/contact
- 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>
- Ferreira, S., Pinto, M., Carvalho, P., Gonçalves, J.-P., Lima, R., & Pereira, F. (2014). Alergia às proteínas do leite de vaca com manifestações gastrointestinais. *Nascer e Crescer*, 23(2), 72–79. Disponível em http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0872-07542014000300004&lang=pt%0Ahttp://www.scielo.mec.pt/pdf/nas/v23n2/v23n2a04.pdf
- Fiocchi, A., Dahdah, L., Albarini, M., & Martelli, A. (2015). Cow's milk allergy in children and adults. *Chemical Immunology and Allergy*, 101, 114–123. <https://doi.org/10.1159/000375415>
- Flom, J. D., & Sicherer, S. H. (2019). Epidemiology of Cow's Milk Allergy. *Nutrients*, 11(1051), 2–14. <https://doi.org/10.3390/nu11051051>
- 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>
- Healy, A. M., Amaro, M. I., Paluch, K. J., & Tajber, L. (2014). Dry powders for oral inhalation free of lactose carrier particles. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 75, 32–52. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.04.005>
- Heine, R. G., Alrefaee, F., Bachina, P., De Leon, J. C., Geng, L., Gong, S., ... Rogacion, J. M. (2017). Lactose intolerance and gastrointestinal cow's milk allergy in infants and children - Common misconceptions revisited. *World Allergy Organization Journal*, 10(41), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0173-0>
- Imunologia, S. P. de A. e. (2019). *Alergia alimentar: conceitos, conselhos e precauções* (2ª edição; C. Costa, S. Prates, & I. Carrapatoso, Eds.). BIAL.
- Jorge, A., Soares, E., Sarinho, E., Lorente, F., Gama, J., & Taborda-Barata, L. (2017). Prevalence and clinical features of adverse food reactions in Portuguese children. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, 13(1), 1–10.

- <https://doi.org/10.1186/s13223-017-0212-y>
- Kazatsky, A. M., & Wood, R. A. (2016). Classification of Food Allergens and Cross-Reactivity. *Current Allergy and Asthma Reports*, 16(22), 1–7. <https://doi.org/10.1007/s11882-016-0601-1>
- Kelso, J. M. (2014). 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>
- Koletzko, S., Niggemann, B., Arato, A., Dias, J. A., Heuschkel, R., Husby, S., ... Vandenplas, Y. (2012). Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN Gi Committee Practical Guidelines. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 55(2), 221–229. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31825c9482>
- Lorenz, A. R., Scheurer, S., & Vieths, S. (2015). Food allergens: Molecular and immunological aspects, allergen databases and cross-reactivity. *Chemical Immunology and Allergy*, 101, 18–29. <https://doi.org/10.1159/000371647>
- Meng, C., Sutherland, A., Birrueta, G., Laubach, S., Leonard, S., Peters, B., & Schulten, V. (2019). Analysis of Allergen-Specific T Cell and IgE Milk-Containing Food Extracts. *Cells*, 8(667), 1–12. <https://doi.org/10.3390/cells8070667>
- Merck Sharp & Dohme Corp. (2020). Manual MSD - Versão para profissionais de saúde. Retrieved November 9, 2020, from <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional>
- Mill, D., Dawson, J., & Johnson, J. L. (2018). Managing acute pain in patients who report lactose intolerance: the safety of an old excipient re-examined. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 9(5), 227–235. <https://doi.org/10.1177/2042098617751498>
- Mousan, G., & Kamat, D. (2016). Cow's Milk Protein Allergy. *Clinical Pediatrics*, 1–10. <https://doi.org/10.1177/0009922816664512>
- Muraro, A., Werfel, T., Hoffmann-Sommergruber, K., Roberts, G., Beyer, K., Bindselev-Jensen, C., ... Akdis, C. A. (2014). EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: Diagnosis and management of food allergy. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 69(8), 1008–1025. <https://doi.org/10.1111/all.12429>

- National Institutes of Health. (2010). Food allergies: An overview. In *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*. https://doi.org/10.1007/978-3-319-77485-5_9
- Nowak-Węgrzyn, A., G. Shapiro, G., Beyer, K., Bardina, L., & Sampson A., H. (2004). Contamination of dry powder inhalers for asthma with milk proteins containing lactose. *J Allergy Clin Immunol*, 113(3), 558–560. Disponível em <https://www.jacionline.org/action/showPdf?pii=S0091-6749%2803%2902677-0>
- Nunes, M., Barros, R., Moreira, P., Moreira, A., & Almeida, M. de M. (2012). *Alergia Alimentar* (P. Cunha, M. R. Lima, & P. Graça, Eds.). Porto.
- Pádua, I., Moreira, A., Moreira, P., & Barros, R. (2017, June). Alergénios Alimentares. *Riscos e Alimentos*, 13, 36.
- 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>
- Rangel, A. H. D. N., Sales, D. C., Urbano, S. A., Galvão Júnior, J. G. B., de Andrade Neto, J. C., & Macêdo, C. de S. (2016). Lactose intolerance and cow's milk protein allergy. *Food Science and Technology*, 36(2), 179–187. <https://doi.org/10.1590/1678-457X.0019>
- Santoro, A., Andreozzi, L., Ricci, G., Mastroilli, C., & Caffarelli, C. (2019). Allergic reactions to cow's milk proteins in medications in childhood. *Acta Biomed*, 90(3), 91–93. <https://doi.org/10.23750/abm.v90i3-S.8169>
- Solé, D., Amancio, O. M. S., Jacob, C. M. A., Cocco, R. R., Sarni, R. O. S., Suano, F., ... Passeti, S. (2012). Guia prático de diagnóstico e tratamento da Alergia às Proteínas do Leite de Vaca mediada pela Imunoglobulina E. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*, 35(6), 203–233. Disponível em <http://aaai-asbai.org.br/imageBank/pdf/v35n6a03.pdf>
- Spiegel, A. W., & Anolik, R. (2008). Lack of Milk Protein Allergic Reactions in Patients Using Lactose Containing Dry Powder Inhalers (DPIs). *J Allergy Clin Immunol*, 123(2), S25. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.12.269>
- Stefani, G. P., Higa, M., Pastorino, A. C., Castro, A. P. B. M., Fomin, A. B. F., & Jacob, C. M. A. (2009). Presença de corantes e lactose em medicamentos: avaliação de 181 produtos. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*, 18–26. Disponível em

[http://www.sbai.org.br/revistas/Vol321/ART_1-09_-_Presença de corantes e lactose.pdf](http://www.sbai.org.br/revistas/Vol321/ART_1-09_-_Presen%C3%A7a_de_corantes_e_lactose.pdf)

Ursino, M. G., Poluzzi, E., Caramella, C., & De Ponti, F. (2011). Excipients in medicinal products used in gastroenterology as a possible cause of side effects. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 60(1), 93–105. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2011.02.010>

Zarmpi, P., Flanagan, T., Meehan, E., Mann, J., & Fotaki, N. (2017). Biopharmaceutical aspects and implications of excipient variability in drug product performance. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 111, 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.11.004>

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

Congresso Nacional dos Farmacêuticos 2020-2030
XIV CONGRESSO MUNDIAL DOS FARMACÊUTICOS DE LÍNGUA PORTUGUESA

ALERGIAS “ALIMENTARES” A MEDICAMENTOS: PRESEÇA 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@egasmuniz.edu.pt

¹ PharmSci Lab/CIEM - 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 alérgenos 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).

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

- Caseína
- Casinato
- Lactose
- Lactulose
- Lactalbumina
- Lactoglobulina
- Albumina sérica bovina
- Soro
- Imunoglobulinas
- Lactoferrina
- Trigo
- Centeio
- Cevada
- Selitan
- Semolina
- Farelo
- Malte
- Amido
- Aveia
- Soja
- Lecitina de soja
- Goma xantana

Foram **critérios de inclusão**:

- Medicamentos com Par ou Ibu como único princípio ativo;
- Genéricos ou de marca;
- Qualquer dosagem;
- MSRM ou MNSRM;
- Administração por via oral;
- Com Autorização de Introdução no Mercado aprovada em Portugal;
- Com RCM disponível no INFOMED.

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 alérgeno (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 alérgenos pesquisados:

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

Os resultados detalhados encontram-se na Figura 1.

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

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

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] Mousan G, Kamal D. Cow's Milk Protein Allergy. Clinical Pediatrics 55(11): 1054-1063, 2016
- [2] Chatterjee C, Gieddie S, Xiao CW. Soybean bioactive peptides and their functional properties. Nutrients 10 (9): 8-11, 2018
- [3] Nerguine SA, Patel PH. Pharmaceutical care of celiac disease. U.S. Pharmacist. Vol. 36, pp. 30-33, 2011
- [4] Kelso JM. (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-R/)