



cfp FARMÁCIA DO FORUM



Raquel Sofia da Costa Leitão

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Doença Celiaca: da Etiologia ao Tratamento” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Laura Maria dos Santos Coelho e da Professora Doutora Teresa Carmo Pimenta Dinis Silva e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Raquel Sofia da Costa Leitão

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Doença Celíaca: da Etiologia ao Tratamento” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Laura Maria dos Santos Coelho e da Professora Doutora Teresa Carmo Pimenta Dinis Silva e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Raquel Sofia da Costa Leitão, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012120670, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Doença Celíaca: da Etiologia ao Tratamento” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 13 de setembro de 2017.



(Raquel Sofia da Costa Leitão)

AGRADECIMENTOS

A toda a equipa da Farmácia do Forum, e em especial à Dra. Laura Coelho pelo companheirismo, dedicação e conhecimentos partilhados.

À minha orientadora, Professora Doutora Teresa Dinis, por toda a compreensão, acompanhamento e disponibilidade.

A todos os professores da faculdade que participaram na minha formação e permitiram a aquisição de conhecimentos e competências.

Aos meus verdadeiros amigos que me incentivaram, não me deixaram desistir e me apoiaram em muitos momentos baixos deste percurso. Sem eles, não teria conseguido.

Aos meus pais e irmão por todo o apoio e confiança.

A todos, o meu sincero OBRIGADO.

ÍNDICE GERAL

CAPÍTULO I	1
ÍNDICE	2
LISTA DE ABREVIATURAS	3
1. INTRODUÇÃO	4
2. ANÁLISE SWOT	5
3. ADEQUAÇÃO DO CURSO ÀS PERSPETIVAS FUTURAS	19
4. CONCLUSÃO	20
BIBLIOGRAFIA	21
CAPÍTULO 2	22
ÍNDICE	23
LISTA DE ABREVIATURAS	25
ÍNDICE DE FIGURAS	26
RESUMO	27
ABSTRACT	28
1. INTRODUÇÃO	29
2. ETIOLOGIA	30
3. EPIDEMIOLOGIA	31
4. FISIOPATOLOGIA	31
5. SINAIS E SINTOMAS	35
6. CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA CELÍACA	35
7. DIAGNÓSTICO	37
8. TRATAMENTO	41
9. MONITORIZAÇÃO DA DOENÇA	46
10. IMPACTO DA DOENÇA CELÍACA NA ABSORÇÃO DE FÁRMACOS	47
11. PAPEL DO FARMACÊUTICO	48
12. CONCLUSÃO	50
BIBLIOGRAFIA	51
ANEXOS	53

CAPÍTULO I.

**RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA
COMUNITÁRIA**

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.....	3
1. INTRODUÇÃO.....	4
2. ANÁLISE SWOT	5
2.1. PONTOS FORTES (STRENGTHS).....	6
<i>Conhecimentos e competências adquiridas no MICF</i>	<i>6</i>
<i>Integração na equipa de trabalho</i>	<i>7</i>
<i>Participação ativa em todo o circuito do medicamento - Plano de Estágio.....</i>	<i>7</i>
<i>Preparação de medicamentos manipulados.....</i>	<i>9</i>
<i>Receita eletrónica/Receita eletrónica sem papel.....</i>	<i>10</i>
<i>Sistema informático, Robot e CashGuard.....</i>	<i>10</i>
<i>Ficha do utente.....</i>	<i>11</i>
<i>Disponibilidade e variedade de stock</i>	<i>12</i>
2.2. PONTOS FRACOS (WEAKNESSES).....	13
<i>Baixo nível de conhecimento em determinadas áreas</i>	<i>13</i>
<i>Associação da designação comercial à substância ativa.....</i>	<i>13</i>
<i>Faturação</i>	<i>14</i>
2.3. OPORTUNIDADES (OPPORTUNITIES).....	15
<i>Horário de funcionamento e frequência de utentes</i>	<i>15</i>
<i>Prestação de outros serviços</i>	<i>15</i>
<i>Gestão de compras.....</i>	<i>15</i>
<i>Formação contínua.....</i>	<i>16</i>
2.4. AMEAÇAS (THREATS).....	17
<i>Colaboradores com horário de trabalho rotativo</i>	<i>17</i>
<i>Heterogeneidade da população</i>	<i>17</i>
<i>Conhecimentos adquiridos pelos utentes na internet</i>	<i>17</i>
<i>Desconhecimento dos utentes sobre risco da utilização de medicamentos e o seu impacto na saúde pública</i>	<i>18</i>
<i>Marketing farmacêutico</i>	<i>18</i>
3. ADEQUAÇÃO DO CURSO ÀS PERSPETIVAS FUTURAS.....	19
4. CONCLUSÃO.....	20
BIBLIOGRAFIA.....	21

LISTA DE ABREVIATURAS

ANF - Associação Nacional de Farmácias

ATC - *Anatomical Therapeutic Chemical Code*

DCI - Denominação Comum Internacional

FEFO - *First Expire, First Out*

FGP - Formulário Galénico Português

FIFO - *First In, First Out*

LEF - Laboratório de Estudos Farmacêuticos

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM - Medicamento Sujeito a Receita Médica

OTC - *Over-The-Counter*

SNS - Serviço Nacional de Saúde

SPMS - Serviços Partilhados do Ministério da Saúde

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I. INTRODUÇÃO

O Farmacêutico é um profissional de saúde com formação superior, dotado de conhecimento científico aos mais diversos níveis no que respeita ao medicamento. O seu exercício profissional poderá passar por várias áreas de atividade como a indústria farmacêutica, farmácia hospitalar, farmácia comunitária, distribuição farmacêutica, assuntos regulamentares, ensino farmacêutico, análises clínicas, entre outras.

A sua intervenção na área da Farmácia Comunitária assume um papel de extrema importância na sociedade. Nesta área, o farmacêutico interatua diretamente com as populações promovendo a saúde das mesmas, presta aconselhamento para uma utilização racional dos medicamentos e sua monitorização, aconselha e esclarece dúvidas acerca de reações adversas e interações medicamentosas, incentiva a adesão às terapêuticas e previne reações adversas resultantes da polimedicação, assegura a eficácia e a qualidade da distribuição dos medicamentos (PORTUGAL, 2015).

No âmbito da Unidade curricular de "Estágio Curricular" do quinto ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) foi realizado um estágio em farmácia comunitária na Farmácia do Forum, que decorreu de janeiro a julho de 2016 sob orientação da Farmacêutica Diretora Técnica Dra. Laura Coelho.

A Farmácia do Forum localiza-se no piso 0 do Centro Comercial Forum Coimbra, está aberta todos os dias da semana das 9 às 24 horas e dispõe de uma equipa vasta de profissionais habilitados (Farmacêuticos e Técnicos de Farmácia). De acordo com a realidade em que se encontra inserida, para além de todas as atividades relacionadas com o aconselhamento e dispensa de medicamentos, disponibiliza aconselhamento em dermocosmética num conjunto alargado de gamas, puericultura, alimentação dietética infantil, suplementação alimentar nas mais diversas áreas, produtos/medicamentos de uso veterinário, entre outros.

Durante o estágio foi possível participar em todo o circuito do medicamento no contexto da farmácia comunitária, colocar em prática e solidificar os conhecimentos obtidos durante o curso, contactar diretamente com a realidade da profissão, adquirir novos conhecimentos em áreas não tão exploradas durante curso.

Este relatório tem como finalidade efetuar uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) fundamentada do estágio realizado, e também uma breve abordagem acerca da adequação do curso às perspetivas futuras.

2. ANÁLISE SWOT

A análise SWOT do estágio realizado permite identificar Pontos Fortes (*Strengths*), Pontos Fracos (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*) do mesmo.

Esta análise é realizada em duas dimensões, interna e externa. Os Pontos Fortes e Fracos fazem parte da dimensão interna, onde foram identificados os pontos que se relacionam com o desempenho do aluno durante o estágio. As Oportunidades e Ameaças fazem parte da dimensão externa, e nestes dois pontos foram abordados aspetos externos que de alguma forma condicionaram o estágio.

Dimensão Interna	<p style="text-align: center;">Pontos Fortes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conhecimentos e competências adquiridas no MICEF; • Integração na equipa de trabalho; • Participação ativa em todo o circuito do medicamento - Plano de estágio; • Preparação de medicamentos manipulados; • Receita eletrónica/Receita eletrónica sem papel; • Sistema informático, <i>Robot</i> e <i>CashGuard</i>; • Ficha do utente; • Disponibilidade e variedade de <i>stock</i>. 	<p style="text-align: center;">Pontos Fracos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baixo nível de conhecimento em determinadas áreas; • Associação do nome comercial à substância ativa; • Faturação.
Dimensão Externa	<p style="text-align: center;">Oportunidades</p> <ul style="list-style-type: none"> • Horário de funcionamento e frequência de utentes; • Prestação de outros serviços; • Gestão de compras; • Formação contínua. 	<p style="text-align: center;">Ameaças</p> <ul style="list-style-type: none"> • Colaboradores com horário de trabalho rotativo; • Heterogeneidade da população; • Conhecimentos adquiridos pelos utentes na internet; • Desconhecimento dos utentes sobre risco da utilização de medicamentos e o seu impacto na saúde pública; • Marketing farmacêutico.

2.1. PONTOS FORTES (STRENGTHS)

Conhecimentos e competências adquiridas no MICF

O curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas é bastante abrangente no que toca à área do medicamento. Permite a aquisição de conhecimentos e competências para que sejam colocados no mercado de trabalho profissionais altamente qualificados; dá ferramentas fundamentais para o futuro desenvolvimento, especialização e aprendizagem contínua independentemente do ramo a seguir, seja indústria, farmácia hospitalar, comunitária, investigação ou outras.

Na realização deste estágio, o conhecimento adquirido em unidades curriculares como Farmacologia, Farmacoterapia, Farmácia Clínica, Intervenção Farmacêutica em Autocuidados de Saúde e Fitoterapia, Organização e Gestão Farmacêutica, Dermofarmácia e Cosmética, Farmácia Galénica, entre outras mostrou-se fundamental para dar resposta às atividades inerentes à farmácia comunitária. Todos estes conhecimentos foram importantes desde a simples receção de um medicamento (conferência do prazo de validade, inscrição de lote, preço, estado geral da embalagem) até à sua correta cedência ao utente (acompanhada da transmissão de todas as informações acerca do seu uso correto, bem como efeitos que daí possam advir). Tanto na interpretação da prescrição médica como no aconselhamento ao doente, conhecimentos adquiridos em bacteriologia, parasitologia e virologia foram bastante importantes.

Caso Clínico I- Utente com cerca de 40 anos, dizia sentir uma dor muscular no ombro pretendendo algo que lhe desse alívio. Foi-lhe perguntado se tinha feito algum esforço, disse que não; se era uma dor constante ou se lhe doía apenas quando realizava movimento, respondeu que era constante; se teria batido contra alguma coisa, também disse que não. Após estas questões refere que também lhe apareceram umas pequenas borbulhas. Perguntei se poderia ver, e com um parecer positivo o Senhor acompanhou-me até ao gabinete do utente, e ao observar, não restou dúvida que se tratava de zona (vesículas com uma distribuição característica). Pedi uma segunda opinião à orientadora, a qual partilhou da mesma. Expliquei ao Utente do que possivelmente se trataria e o que poderia ter ocasionado o seu aparecimento e aconselhei que se dirigisse à urgência para que fosse visto por um médico e convenientemente medicado. Pouco tempo depois, o utente volta à farmácia, já com uma receita médica (Valaciclovir 1000 mg, Tramadol 100 mg, metoclopramida 10 mg e metamizol 575 mg) confirmando assim a suspeita. O utente agradeceu a nossa ajuda e disponibilidade.

No entanto, não podem ser esquecidas todas as outras unidades curriculares que possibilitaram todo o conhecimento base, tanto a nível fisiológico, químico, bioquímico, como de tecnologia de produção e fabrico de medicamentos, e que permitem uma correta compreensão da interação fármaco-organismo e suas repercussões.

Integração na equipa de trabalho

A equipa da Farmácia do Forum é bastante extensa e qualificada, constituída maioritariamente por farmacêuticos. É jovem, dinâmica, e tenta manter-se constantemente atualizada de forma a melhor satisfazer as necessidades dos utentes.

A integração nesta equipa foi fácil, uma vez que todos se mostraram extremamente recetivos e disponíveis para ajudar, ensinar e participar neste processo de formação, o que permitiu que o contacto com esta realidade fosse bastante positivo e enriquecedor. Enquanto estagiária tentei ser o mais proactiva e disponível possível, mostrando interesse nas tarefas, aproveitando e criando oportunidades.

Na Farmácia do Forum, cada um dos colaboradores tem a seu cargo determinadas gamas de produtos, pelas quais são responsáveis em termos de encomendas, reposição e gestão de stocks. Durante o estágio cada um dos colaboradores foi partilhando o seu conhecimento, tanto a nível de gestão quanto a nível do aconselhamento dos respetivos produtos.

Participação ativa em todo o circuito do medicamento

- Plano de Estágio

Outro ponto positivo do estágio esteve diretamente relacionado com a sua planificação temporal. O estágio foi iniciado na receção e armazenamento de encomendas, o primeiro contacto com o medicamento, que permitiu uma familiarização com os nomes de marca e respetiva substância ativa e recordar a sua utilização terapêutica. O armazenamento dos medicamentos e produtos de saúde rececionados permitiu conhecer melhor a organização espacial (*back office* e *front office*) e saber o local onde se encontravam os produtos. Após algum tempo nesta fase, seguiu-se o atendimento ao cliente, que começou pela observação do atendimento dos colegas, depois seguiu-se o atendimento na presença dos colegas e posteriormente o atendimento autónomo mas sempre que necessário, com o apoio dos mesmos. O atendimento ao público foi o auge do estágio, permitiu a interpretação da prescrição médica, a cedência de medicamentos sujeitos a receita medica (MSRM) e não

sujeitos (MNSRM) com o devido aconselhamento e incentivo ao uso racional dos mesmos e a adesão à terapêutica, aconselhamento em autocuidados, em cosmética, puericultura, entre outros e medição de parâmetros físicos e bioquímicos.

Esta organização permitiu uma evolução progressiva e constante para que houvesse um maior à vontade no atendimento ao público.

Em seguida descrevo alguns casos que marcaram a minha passagem pelo atendimento ao público.

Caso Clínico II - Utente vem levantar uma receita com ceftriaxona 1000 mg/10 ml pó e solvente para solução injetável. Na posologia não era dada qualquer indicação. Foi questionado ao utente se seria para si, respondeu que sim; como lhe foi dada a indicação de administração, o qual respondeu que seria na nádega. Posto isto, foi explicado ao utente que a apresentação do medicamento prescrito se destina a administração intravenosa, uma vez que são 10 ml, e que a apresentação para administração intramuscular é de apenas 3,5 ml, no entanto a sua cedência exige uma nova receita. Foi contactado o médico através do número da clínica presente na receita, o qual confirmou a situação e se comprometeu a enviar uma nova receita através do utente, uma vez que este teria de voltar à clínica para que lhe fosse administrado. Foi cedida a apresentação correta ao utente, que posteriormente entregou a receita correta. Descrevi este caso, para mostrar o quão é importante a interpretação da prescrição médica de forma a evitar e despistar erros.

Outras situações ocorreram, como a prescrição de antibióticos em pó para suspensão oral para crianças cujo volume final não era suficiente para cumprir o tratamento; dispositivos de inalação de pó para crianças pequenas, quando o pretendido seria o recipiente pressurizado para utilização com auxílio de câmara expansora; dosagens pediátricas para adultos, entre outros.

Caso Clínico III - Mulher com os seus 30 anos chega à farmácia e diz que está com uma infeção urinária. Apresentava peso na bexiga e dor no final da micção. Foi-lhe questionado há quanto tempo apresentava os sintomas, se já tinha ou não sangue na urina e se era recorrente. A utente respondeu que tinha começado naquele dia e que a urina estava normal e que não costuma ter. Foi-lhe recomendado um suplemento à base de uva ursina e arando vermelho, um MNSRM de vitamina C (1g) e que ingerisse muita água. Foi alertada de que caso não melhorasse ou houvesse agravamento dos sintomas deveria consultar o médico.

Diariamente, muitas foram as situações de aconselhamento em autocuidados, dores de cabeça, constipação, tosse, cessação tabágica, micoses, dermatites, crises hemorroidais, dores músculo-esqueléticas, problemas gastrointestinais, entre outras, sempre com o acompanhamento e apoio dos farmacêuticos.

Também me foi possível participar na realização de encomendas diárias; preparação de manipulados; separação de receituário; na faturação a entidades (SNS, entre outras); controlo e registo de psicotrópicos e estupefacientes; no controlo e registo de temperaturas e humidades; no controlo e gestão de validades; na realização de devoluções aos armazéns; na regularização de devoluções com notas de crédito, com produto e produtos não aceites; e na realização de quebras.

Preparação de medicamentos manipulados

Os medicamentos manipulados em farmácia comunitária surgem da necessidade de formas farmacêuticas mais adaptadas às necessidades dos utentes, medicamentos em formas farmacêuticas diferentes das comercializadas, substâncias e mistura de substâncias não disponíveis no mercado, entre outras. Maioritariamente destinam-se a ser utilizados em pediatria e dermatologia.

A preparação de medicamentos manipulados na Farmácia do Forum é cada vez mais habitual e segue as boas práticas de preparação de medicamentos manipulados definidas pela Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho (Ministério da Saúde, 2004).

Durante o estágio foi possível colocar em prática os conhecimentos teóricos e práticos adquiridos na unidade curricular "Farmácia Galénica", na preparação de alguns manipulados como: Suspensão Oral de Trimetoprim a 1%; Solução Oral de Cloridrato de propranolol a 0,5% e pomada de enxofre precipitado em vaselina a 6%. O primeiro foi preparado de acordo com o Formulário Galénico Português (FGP) e os restantes de acordo com a fórmula já existente na farmácia, anteriormente obtida com a ajuda do Laboratório de estudos farmacêuticos (LEF).

Nos casos em que a fórmula não consta no FGP, a farmácia recorre ao LEF para encontrar a melhor forma de preparar o manipulado, de acordo com a receita médica (Anexo I), de modo a assegurar a qualidade, eficácia e segurança dos mesmos.

Após a preparação dos mesmos também efetuei o devido preenchimento da ficha de preparação de manipulados, cálculo do preço e rotulagem (Anexo II). O preço dos

manipulados é calculado de acordo com a portaria nº769/2004, de 1 de Julho (INFARMED, 2004).

Receita eletrónica/Receita eletrónica sem papel

A receita eletrónica é possível através da centralização dos dados, ao cargo dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde - SPMS que garante segurança, confidencialidade e integridade dos dados e da prescrição através de meios informáticos (Ministério da Saúde, 2016).

Enquanto estagiária considero este tipo de receita uma grande mais valia uma vez que evita erros associados à cedência dos medicamentos prescritos. O papel ativo do farmacêutico mantém-se e continua a assumir uma importância indiscutível tanto na validação e interpretação da prescrição quanto na correta utilização dos medicamentos pelos utentes e possíveis interações.

A validação da receita e a dispensa de medicamentos mediante apresentação da mesma é regulamentada pela Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho que «estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde e define as obrigações de informação a prestar aos utentes» (Portaria, 2015).

Recentemente, foi desmaterializada a receita eletrónica (receita sem papel) com o objetivo de combater a fraude de forma eficaz, e conferir elevada fiabilidade, veracidade e segurança à prescrição (Ministério da Saúde, 2016). A introdução deste tipo de receita diminuiu significativamente o número de receitas a enviar para o centro de conferência de receituário, e conseqüentemente o número de receitas devolvidas.

Sistema informático, Robot e CashGuard

O *Sifarma 2000*[®] é a principal ferramenta de trabalho nesta farmácia permitindo e auxiliando a realização de praticamente todas as tarefas inerentes à prática e exercício da atividade. No atendimento ao público, foi sem dúvida uma grande ajuda uma vez que permite uma rápida consulta da classificação ATC, indicação terapêutica, posologia, composição (substância ativa e excipientes) dos medicamentos e em casos de possível interação dos medicamentos prescritos, este também lança um alerta. No final do atendimento o sistema também permite fazer uma última conferência sobre os produtos/medicamentos faturados e os cedidos ao utente, evitando erros.

A farmácia possui um sistema robotizado de armazenamento e apoio à dispensa de medicamentos, o que inicialmente não foi muito positivo para o estágio uma vez que o contacto permanente com o utente nem sempre permitia um aprofundamento dos conhecimentos acerca dos medicamentos antes da sua dispensa. No entanto, com o passar do tempo revelou-se ser um ponto a favor uma vez que este dispensa exatamente os medicamentos introduzidos no sistema (maioritariamente inseridos por conexão direta com a prescrição eletrónica), o que minimiza a possibilidade de erros de dispensa (trocas de dosagem, dimensão da embalagem, entre outros). Este também permite uma melhor gestão de validades, regendo-se pela regra FIFO (*first in-first out*) ou, caso a validade seja inferior a um ano, este dispensa em primeiro lugar o de menor validade (FEFO - *first expire-first out*).

Esta farmácia dispõe também de um *CashGuard*, uma "caixa" com um sistema de gestão de dinheiro (notas e moedas) que recebe o numerário, regista o valor da venda, número de operador, dia e hora, e disponibiliza o respetivo troco. Assim, este sistema permitiu confiança nos pagamentos em dinheiro, evitando erros de caixa.

Ficha do utente

Considerando que a Farmácia do Forum é uma farmácia de *shopping*, não seria de esperar que tivesse utentes habituais e fidelizados, mas utentes de passagem. No entanto, este estigma não se confirma. Esta farmácia tem muitos utentes fidelizados, que adquirem a sua medicação regularmente e que procuram a sua farmácia e os seus farmacêuticos sempre que necessário. A existência de fichas de utente mostra isso mesmo.

Durante o estágio, no atendimento ao público, aquando do atendimento de receitas com medicação crónica em que o utente era questionado acerca de preferência por marca ou genérico, ou algum laboratório em particular, muitas foram as vezes em que o utente dizia "veja aí na minha ficha, costumo vir cá"; o mesmo acontecia quando era solicitado o nome e o contribuinte para a fatura.

Deste modo, a existência de fichas do utente contribuiu positivamente para o estágio, permitindo identificar os medicamentos utilizados pelos utentes com maior facilidade. Permite também fazer uma avaliação geral da medicação evitando interações, duplicações de medicação e a utilização incorreta (por vezes excessiva) dos mesmos.

Disponibilidade e variedade de stock

A elevada disponibilidade e variedade de *stock* permitiu que o atendimento ao público decorresse sem grandes problemas. Poucas foram as situações em que o utente teve de voltar à farmácia para levantar o seu medicamento ou produto. É uma farmácia grande, com muitos utentes e que zela por dar resposta imediata às suas necessidades.

Assim, uma correta gestão de *stocks* assume uma grande importância neste contexto e os colaboradores têm uma grande responsabilidade nesse sentido. Para além das encomendas diárias aos armazéns, onde muitas vezes os medicamentos não são enviados por estarem esgotados, semanalmente são efetuadas encomendas diretas a alguns laboratórios de medicamentos (Boehringer®, Sanofi®, Astrazeneca®, Pfizer®, Bayer®, entre outros) de modo a evitar ruturas de *stock*. OTC's e alguns produtos de cosmética são encomendados diretamente, sem periodicidade definida, de acordo com a rotatividade de *stocks* e tendo em conta a sazonalidade.

2.2. PONTOS FRACOS (WEAKNESSES)

Baixo nível de conhecimento em determinadas áreas

Atualmente, para além de medicamentos a farmácia disponibiliza também muitos outros produtos na área da saúde e bem estar, dos cuidados de beleza, produtos e medicamentos de uso veterinário, entre outros.

A Farmácia do Forum oferece aos seus utentes uma grande diversidade de suplementos alimentares; de marcas cosméticas, umas mais direcionadas para problemas dermatológicos, outras para cuidados apenas de beleza, estética e bem estar; marcas de cosmética capilar; puericultura; alguns produtos ortopédicos; produtos de saúde animal e medicamentos de uso veterinário, entre outros. Foi nestas áreas onde, enquanto estagiária senti maiores dificuldades em termos de aconselhamento. Os conhecimentos nestas áreas eram reduzidos, e o acompanhamento por parte da equipa foi necessário e fundamental para dar uma correta resposta às necessidades e desejos dos utentes.

Estas áreas estão em constante crescimento e assumem uma grande importância em termos financeiros e de fonte de receita para a farmácia, uma vez que têm maior rentabilidade.

Associação da designação comercial à substância ativa

O conhecimento dos nomes comerciais era bastante reduzido e por diversas vezes condicionou um atendimento autónomo, ou pela difícil perceção do nome, ou pela incorreta pronúncia por parte do utente. O sistema informático foi uma ajuda fundamental na medida em que possibilitava a pesquisa através de partes do nome, ou por composição (por exemplo, em casos de prescrições manuais por DCI de medicamentos que não tinham genérico). Permitia também consultar a composição dos medicamentos de forma rápida, de modo a que a dispensa fosse consciente, e todas as informações sobre a utilização racional dos mesmos fossem transmitidas ao utente.

No decorrer do estágio essa dificuldade foi diminuindo, e a interação contínua com o medicamento foi fundamental.

Faturação

A faturação é um processo fundamental para a atividade em farmácia comunitária, através da qual a farmácia é ressarcida dos valores das comparticipações realizadas aos utentes no atendimento de receitas médicas. Assim, este processo inicia-se aquando a dispensa de medicamentos com receita, no verso da qual é impresso o respetivo documento para faturação onde são indicados a data do atendimento, o regime de comparticipação (organismo), número da receita, número de lote, os medicamentos comparticipados cedidos, respetivos preços de venda ao público, preços de referência, valor de comparticipação, valor pago pelo utente e totais dos mesmos. No caso da receita desmaterializada, estes dados não são impressos ficando registados apenas eletronicamente.

Durante o dia, as receitas vão sendo carimbadas, rubricadas e conferidas, de modo a despistar algum erro na validação da receita (número de utente, entidade responsável/organismo de comparticipação, validade e assinatura do médico) e erros na cedência dos medicamentos (medicamento prescrito/medicamento cedido). Posteriormente são separadas por organismo e lote. Para cada lote completo é impresso o verbete identificativo do mesmo.

No final de cada mês procede-se ao fecho informático dos lotes, de modo a que no dia 1 do mês seguinte seja iniciada uma nova contabilização.

No início de cada mês, para cada organismo, é emitida uma relação de resumo de lotes em duplicado (Anexo III), e posteriormente é emitida a fatura (em quadruplicado) à entidade responsável (Anexo IV). Junto com o receituário são enviadas as relações de resumo de lotes, original e triplicado da fatura. O duplicado da fatura é enviado para a Associação Nacional de Farmácias (ANF) e o quadruplicado fica na farmácia. O receituário relativo ao Serviço Nacional de Saúde (SNS), faturado à Administração Regional de Saúde do Centro, I.P. é enviado via CTT para o Centro de Conferência de faturas do SNS, na Maia até ao dia 8 de cada mês. O restante receituário, relativo a complementaridades e programas especiais de comparticipação, é enviado para a ANF nas mesmas condições. Todas as faturas são assinadas e carimbadas pelo farmacêutico responsável.

Enquanto estagiária tive possibilidade de participar em todo este processo, no entanto os conhecimentos neste campo eram bastante reduzidos e por isso considerei como um ponto fraco. No entanto, também considero uma oportunidade uma vez que permitiu o contacto direto com esta realidade.

2.3. OPORTUNIDADES (OPPORTUNITIES)

Horário de funcionamento e frequência de utentes

A Farmácia do Forum encontra-se aberta todos os dias da semana, desde as 9 horas da manhã até à meia noite. O seu horário alargado, a sua localização, a disponibilidade imediata de medicamentos, a equipa prestável e competente e a variedade de produtos são uma grande mais valia para os utentes, fidelizando-os. Estes factos contribuem também para a elevada afluência de clientes o que contribuiu muito positivamente para o estágio, na medida em que proporcionou uma grande dinâmica em todas as fases do estágio mas principalmente no atendimento ao público. A variedade de situações expostas pelos utentes e os aconselhamentos diversos contribuíram fortemente para aquisição de novos conhecimentos bem como um maior contacto com a realidade da profissão.

O horário de funcionamento da farmácia também permitiu flexibilidade nos horários de estágio possibilitando um contacto mais próximo com a realidade da farmácia e com os mais diversos tipos de clientes.

Prestação de outros serviços

A medição de parâmetros físicos e bioquímicos, a administração de vacinas e medicamentos injetáveis, recolha de medicamentos no âmbito do programa Valormed são mais alguns dos serviços prestados pelos farmacêuticos desta farmácia. Durante o período de estágio foi possível observar e realizar a medição da pressão arterial, da glicémia, colesterol total e observar a administração de vacinas contra a gripe e de alguns medicamentos por via intramuscular.

Gestão de compras

Como já foi referido anteriormente, as compras estão a cargo dos colaboradores, sendo que cada um deles lhes tem atribuídas determinadas gamas de produtos. De acordo com a rotatividade dos *stocks* e com a sazonalidade, cada colaborador faz um estudo do histórico de vendas, e de acordo com as necessidades da farmácia realiza a respetiva encomenda junto do respetivo delegado comercial, sendo estas visitas agendadas conforme necessário.

Neste campo, alguns colaboradores aquando da análise do histórico de vendas, partilharam alguns critérios acerca da decisão das quantidades a encomendar, descontos comerciais, condições de pagamento, gestão de trocas e devoluções.

Formação contínua

A variedade de marcas e produtos trabalhados, a constante alteração/ reformulação dos mesmos exigem formação contínua para que o seu aconselhamento seja o mais ajustado possível às necessidades dos utentes. Para tal, e para o interesse de farmácia, dos colaboradores e das próprias marcas, os laboratórios disponibilizam formações dentro e fora da farmácia.

Foram várias as formações a que tive possibilidade de assistir, desde formações em dermocosmética, suplementos alimentares e alguns MNSRM.

2.4. AMEAÇAS (THREATS)

Colaboradores com horário de trabalho rotativo

O horário de funcionamento da farmácia obriga a que os colaboradores tenham horários e folgas rotativas. Deste modo, o acompanhamento enquanto estagiária foi realizado pela orientadora e por vários farmacêuticos, uma vez que esta nem sempre estava presente, o que requeria uma adaptação ao método de trabalho de cada um.

Heterogeneidade da população

A Farmácia do Forum atende diariamente utentes das mais diversas faixas etárias, com os mais diversos níveis de formação. Neste sentido, teve de haver uma grande capacidade de adaptação às diferentes pessoas e situações.

Por um lado, pessoas idosas em que foi necessário a utilização uma linguagem adaptada, cuidado nos termos utilizados, *feedback* das informações transmitidas, o que nem sempre foi fácil e por outro lado, pessoas com conhecimento que desprezaram os nossos conselhos e muitas vezes não os vêm com bom grado.

Conhecimentos adquiridos pelos utentes na internet

Atualmente, o acesso à informação está bastante facilitado com a utilização da internet. Muitas vezes os utentes recorrem a esta ferramenta de pesquisa na tentativa de encontrar a solução para o seu problema de saúde ou algo que os preocupa. É também utilizada para obter informações sobre os medicamentos prescritos pelos médicos e possíveis efeitos secundários, o que por vezes pode comprometer o início das terapêuticas indicadas pelos clínicos ou a continuidade das mesmas. Na grande maioria das vezes, os utentes não possuem o poder discriminatório necessário para compreender corretamente as informações encontradas, o que faz com que criem uma ideia que nem sempre é a mais correta.

Dissuadi-los de ideias menos corretas nem sempre é tarefa fácil exigindo grande esforço e argumentação, no entanto, é nosso dever zelar pela sua saúde e incentivar a adesão à terapêutica.

Desconhecimento dos utentes sobre risco da utilização de medicamentos e o seu impacto na saúde pública

Infelizmente, muitos doentes ainda procuram adquirir determinados medicamentos com o motivo de já os terem utilizado em outras situações e lhes ter feito bem, ou porque a amiga ou amigo utilizou e lhes resolveu o problema, ou porque querem dar continuidade a algum tratamento que lhes foi prescrito em situações agudas, entre outros. Faz parte do papel do farmacêutico assegurar a correta utilização dos mesmos, o que muitas vezes passa pela não cedência dos medicamentos solicitados.

Durante o estágio, ocorreram várias situações em que os utentes solicitaram antibióticos, corticoides orais, anti-inflamatórios não esteroides de elevadas dosagens, antivíricos orais, que ao serem negados pela necessidade de avaliação e prescrição médicas, os utentes nem sempre tiveram a melhor reação, não querendo perceber as razões dos profissionais, os riscos que correm ao tomar medicamentos inapropriados, e o impacto na saúde pública, como é o caso da utilização excessiva de antibióticos.

Outras situações semelhantes decorreram da não cedência de substâncias controladas, como benzodiazepinas, e outros, que embora utilizados indevidamente de modo crónico não podem ser cedidas sem receita.

Marketing farmacêutico

Os laboratórios de MNSRM, suplementos alimentares, e outros produtos de saúde recorrem muitas vezes ao *marketing* na televisão, na rádio, em revistas, na internet, e noutros locais de fácil acesso, na tentativa de incrementar a venda dos seus produtos. Muitas vezes criam uma oportunidade e uma necessidade fazendo com que os utentes se dirijam à farmácia para adquirir esses mesmos produtos, no entanto, muitas vezes não são os mais aconselhados, podendo mesmo comprometer a saúde das pessoas.

As ideias pré-concebidas dos utentes relativamente a determinados produtos por vezes dificultaram e comprometeram o correto desempenho do aconselhamento farmacêutico.

3. ADEQUAÇÃO DO CURSO ÀS PERSPETIVAS FUTURAS

No âmbito do estágio realizado posso concluir que o curso dá valiosas ferramentas aos alunos, para que possam integrar equipas de trabalho. No entanto, cada realidade profissional tem as suas particularidades, e no caso da farmácia comunitária considero que existem ainda algumas lacunas.

As dificuldades sentidas durante o estágio foram maioritariamente no aconselhamento farmacêutico em automedicação, em suplementos alimentares, em dermocosmética, puericultura, produtos de saúde animal, que exigia um conhecimento superior ao que nos é ministrado no MICF.

A unidade curricular de Dermofarmácia e Cosmética não proporciona conhecimento suficiente nas gamas existentes no mercado nem no seu aconselhamento de acordo com tipo de pele ou problemas dermatológicos.

Os conhecimentos adquiridos em Intervenção Farmacêutica em Autocuidados de Saúde e Fitoterapia foram uma boa ajuda, no entanto a exigência no atendimento ao público é bastante maior e a variedade de produtos existentes é imensa.

A Farmácia Comunitária exige uma grande dedicação dos farmacêuticos no conhecimento dos produtos que têm ao seu dispor para que sejam bem aconselhados e indicados, indo de encontro às necessidades dos utentes.

O MICF abrange uma grande variedade de conteúdos preparando o aluno e dotando-o de conhecimentos técnico-científicos em todas as áreas das ciências farmacêuticas possibilitando que futuramente este se diferencie e especialize em determinado ramo profissional. A área do medicamento está em constante evolução, exige formação e especialização contínua e o curso é apenas a base.

4. CONCLUSÃO

A farmácia comunitária tem como objetivo central «a cedência de medicamentos em condições que possam minimizar os riscos do uso dos medicamentos e que permitam a avaliação dos resultados clínicos dos medicamentos de modo a que possa ser reduzida a elevada morbi-mortalidade associada aos medicamentos» (Farmacêuticos, 2009).

O estágio realizado neste setor permitiu um contato direto com a realidade profissional destes farmacêuticos. Foi-me possível integrar e fazer parte da equipa, colocar em prática os conhecimentos adquiridos no MICEF, realizando e participando em todas as tarefas inerentes a este setor, sempre sob orientação.

Considero que o objetivo do estágio foi alcançado com sucesso contribuindo inquestionavelmente para a minha evolução enquanto profissional de saúde.

Ser Farmacêutico é uma grande responsabilidade, exigindo atualização contínua dos conhecimentos e sua adaptação à realidade, assumindo um papel ativo na promoção da saúde.

BIBLIOGRAFIA

FARMACÊUTICOS, Ordem Dos - *Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF)* [Em linha], atual. 2009. [Consult. 3 ago. 2017]. Disponível em http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc3082.pdf>

INFARMED - *Portaria n.º 769 / 2004 , de 1 de Julho* [Em linha], atual. 2004. [Consult. 8 ago. 2017]. Disponível em:http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_769-2004.pdf/a0b1c512-ac77-42d4-9b06-8b1f3da9fb4d>

MINISTÉRIO DA SAÚDE - *Portaria nº594/2004, de 2 de junho. Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar* [Em linha], atual. 2004. [Consult. 12 ago. 2017]. Disponível em:http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a>

MINISTÉRIO DA SAÚDE - *Despacho n.º 2935-B/2016, de 24 de fevereiro. Estabelece disposições com vista a impulsionar a generalização da receita eletrónica desmaterializada (Receita Sem Papel), no Serviço Nacional de Saúde* [Em linha], atual. 2016. [Consult. 3 ago. 2017]. Disponível em:http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/043-AIA2_Desp_2935-B_2016_VF.pdf>

PORTARIA, Compilada - *Portaria n.º 224/2015* [Em linha], atual. 2015. [Consult. 8 mar. 2017]. Disponível em http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/043-AIA_Port_224_2015_IALTVF.pdf>

PORTUGAL, Ministério Da Saúde - *Quarta alteração ao Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos* [Em linha], atual. 2015. [Consult. 3 ago. 2017]. Disponível em :http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc3724.pdf>

CAPÍTULO 2.

**DOENÇA CELÍACA: DA ETIOLOGIA AO
TRATAMENTO**

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.....	25
ÍNDICE DE FIGURAS	26
RESUMO.....	27
ABSTRACT	28
1. INTRODUÇÃO.....	29
2. ETIOLOGIA	30
FATORES GENÉTICOS	30
FATORES AMBIENTAIS.....	30
FATORES IMUNOLÓGICOS	31
3. EPIDEMIOLOGIA.....	31
4. FISIOPATOLOGIA	31
RESPOSTA IMUNOLÓGICA ADAPTATIVA.....	33
RESPOSTA IMUNOLÓGICA INATA	33
5. SINAIS E SINTOMAS	35
6. CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA CELÍACA	35
DOENÇA CELÍACA TÍPICA	35
DOENÇA CELÍACA ATÍPICA.....	36
<i>Manifestações extraintestinais.....</i>	<i>36</i>
DOENÇA CELÍACA SILENCIOSA	37
DOENÇA CELÍACA LATENTE.....	37
7. DIAGNÓSTICO.....	37
TESTES SEROLÓGICOS	38
BIÓPSIA INTESTINAL.....	39
TESTES GENÉTICOS.....	40
ALGORITMO PARA O DIAGNÓSTICO DA DOENÇA CELÍACA.....	41
8. TRATAMENTO	41
ADESÃO À TERAPÊUTICA - DIETA ISENTA DE GLÚTEN	43
ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS EM ESTUDO	43
<i>Hidrólise dos péptidos tóxicos do glúten.....</i>	<i>44</i>
<i>Inibidores da absorção dos péptidos do glúten.....</i>	<i>44</i>
<i>Vacinação.....</i>	<i>45</i>

<i>Inibidores da transglutaminase tecidual</i>	45
<i>Bloqueadores dos HLA</i>	45
<i>Bloqueadores da IL-15</i>	46
9. MONITORIZAÇÃO DA DOENÇA	46
10. IMPACTO DA DOENÇA CELÍACA NA ABSORÇÃO DE FÁRMACOS	47
11. PAPEL DO FARMACÊUTICO	48
12. CONCLUSÃO	50
BIBLIOGRAFIA	51

LISTA DE ABREVIATURAS

Anti-EMA - Anticorpos anti-endomísio

Anti-tTG - Anticorpos anti-Transglutaminase tecidular

APC - Célula Apresentadora de Antígenos, do inglês, *Antigen-Presenting Cells*

DC - Doença Celíaca

FDA - *Food and Drug Administration*

GI - Gastrointestinal

HLA - Antígenos Leucocitários Humanos, do inglês, *Human Leucocyte Antigen*

IFN- γ - Interferão gama

IgA - Imunoglobulina A

IgG - Imunoglobulina G

IL - Interleucina

LIE - Linfócitos Intraepiteliais

MHC - Complexo major de histocompatibilidade, do inglês, *Major Histocompatibility Complex*

MICA - Moléculas de MHC classe I não-clássicas, do inglês, *MHC Class I polypeptide-related sequence A*

MMP - Metaloproteínase de matriz, do inglês, *Matrix Metalloproteinase*

NK - Células "Natural Killer"

PDG - Péptidos Desaminados do Glúten

PEP - Prolyl-endopeptidases

P[HEMA-co-SS] - Polihidroxietilmetacrilato-co-estrieno sulfonato

TCR - Recetor da Células T, do inglês, *T-Cell Receptor*

TJ - Junção Apertada, do inglês, *Tight Junction*

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral alfa, do inglês, *Tumor Necrosis Factor alpha*

tTG - Transglutaminase Tecidular

WGO - Organização Mundial de Gastroenterologia, do inglês, *World Gastroenterology Organisation*

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Patogénese da DC. [Adaptado de (Schuppan *et al*, 2009)]

Figura 2. Aparência histológica duodenal integra (A) e na Doença Celíaca (B) (Ianiro *et al*, 2013).

Figura 3. Representação esquemática e classificação das alterações estruturais na mucosa duodenal na DC. [Adaptado de (Schuppan e Zimmer, 2013)]

Figura 4. Algoritmo para o diagnóstico da DC. [Adaptado de (Bai *et al.*, 2013)]

Figura 5. Teste de autodiagnóstico para intolerância ao glúten.

RESUMO

A Doença Celíaca é uma doença despoletada pela ingestão de alimentos com glúten por indivíduos geneticamente predispostos. O glúten tóxico encontra-se no trigo, cevada e centeio. A Doença Celíaca tem uma etiologia multifatorial que combina fatores ambientais, genéticos e imunológicos. A ingestão de glúten por estes doentes desencadeia uma resposta autoimune que combina os dois tipos de imunidade, inata e adaptativa, que causam inflamação e atrofia das vilosidades das células epiteliais do intestino delgado. O principal auto-antígeno é a transglutaminase tecidular. A lesão inflamatória da mucosa intestinal pode causar diarreias recorrentes, aumento do esvaziamento gástrico, inchaço e dor abdominal e manifestações extraintestinais. Esta doença é de difícil diagnóstico pois pode afetar os doentes de variadíssimas formas e para tal pode recorrer-se à realização de testes serológicos (determinação de anticorpos específicos), biópsia duodenal e endoscopia com biópsia duodenal. As alterações intestinais provocadas pela doença podem comprometer a absorção de fármacos e podem alterar o perfil farmacocinético dos mesmos.

Atualmente o único tratamento para a Doença Celíaca é uma dieta isenta de glúten, no entanto encontram-se em estudo alternativas terapêuticas que poderão ser promissoras para estes doentes.

Palavras-Chave: Doença celíaca, glúten, gliadina, transglutaminase tecidular, dieta isenta de glúten.

ABSTRACT

Celiac Disease is an disorder caused by the ingestion of food with gluten by genetically predisposed individuals. Toxic gluten is found in wheat, barley and rye. Celiac Disease has a multifactorial etiology that combines environmental, genetic and immunological factors. Intake of gluten by these patients triggers an autoimmune response that combines the two types of immunity, innate and adaptive, that cause inflammation and villous atrophy of epithelial cells of the small intestine. The major autoantigen is tissue transglutaminase. The inflammatory lesion of the intestinal mucosa can cause recurrent diarrhea, increased gastric emptying, swelling and abdominal pain and extraintestinal manifestations. This disease is difficult to diagnose because it can affect patients in many different ways. Serological tests (determination of specific antibodies), duodenal biopsy and endoscopy with duodenal biopsy may be used for diagnosis. Intestinal changes caused by the disease may compromise drug absorption and may change the pharmacokinetic profile of the drug.

Currently, the only treatment for Celiac Disease is a gluten-free diet, but therapeutic alternatives are being studied what may be promising for these patients.

Key words: Celiac disease, gluten, gliadin, tissue transglutaminase, gluten-free diet.

I. INTRODUÇÃO

A doença celíaca (DC) é uma enteropatia genética e autoimune causada pela ingestão, por indivíduos geneticamente predispostos, de alimentos com glúten. O glúten manifestamente tóxico para estes doentes encontra-se no trigo, na cevada e no centeio.

Esta doença caracteriza-se por alterações inflamatórias que comprometem a estrutura da mucosa intestinal, como atrofia das vilosidades e hiperplasia das criptas causando diminuição da capacidade de absorção intestinal. Estas alterações levam frequentemente a diarreia e perda de peso. No entanto, podem ocorrer alterações extraintestinais.

A patogénese da doença ainda não está totalmente esclarecida, no entanto alia a presença de três fatores (genéticos, ambientais e imunológicos).

Uma dieta isenta de glúten permite a recuperação histológica e melhoria clínica, minimizando as complicações subjacentes à doença. O início de uma dieta rigorosa leva ao alívio quase que imediato dos sintomas, motivando o doente a manter uma dieta restrita, mas a recuperação total da mucosa intestinal pode levar anos a acontecer.

Encontram-se em estudo alternativas terapêuticas à dieta isenta de glúten apresentando-se bastante promissoras, no entanto a dieta sem glúten continua a ser o único tratamento disponível.

Outro aspeto de elevada importância e interesse relaciona-se com as alterações na absorção de fármacos por estes doentes. O dano intestinal característico da Doença Celíaca poderá comprometer a absorção dos mesmos induzindo alterações farmacocinéticas.

A presente monografia foi desenvolvida no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e tem como objetivo principal compreender aspetos relevantes como a etiologia, a fisiopatologia, o diagnóstico e o tratamento de uma doença cada vez mais comum nos dias de hoje. Por fim, é feita uma breve abordagem à absorção de fármacos nesta situação clínica, bem como ao papel do farmacêutico no aconselhamento destes doentes.

2. ETIOLOGIA

A Doença Celíaca é uma doença desencadeada pela ingestão de produtos alimentares com glúten. O glúten é um conjunto de proteínas, constituído maioritariamente por prolaminas e gluteninas (Kupfer e Jabri, 2012), sendo as primeiras as responsáveis pela toxicidade do glúten, presentes no trigo, no centeio e na cevada.

Ainda não se conhece exatamente a etiologia da DC, no entanto, é uma doença mediada por linfócitos T em indivíduos geneticamente predispostos. A DC tem uma etiologia multifatorial que combina a exposição ao glúten, a suscetibilidade genética e anticorpos específicos para a transglutaminase tecidual (tTG) (Schuppan e Zimmer, 2013), ou seja, a doença advém da combinação de fatores ambientais, genéticos e imunológicos. (Kupfer e Jabri, 2012)

FATORES GENÉTICOS

Indivíduos geneticamente predispostos são aqueles que são familiares em primeiro grau de doentes com DC, apresentando deste modo, elevado risco de desenvolver a doença.

Quase todos os doentes com DC apresentam genes que codificam HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, consistindo por isso um fator de risco para a doença. Cerca de 90 a 95% dos doentes com DC expressam estas moléculas (Nobre *et al*, 2007).

As HLA-DQ, são moléculas do complexo *major* de histocompatibilidade humana (MHC) classe II responsáveis, nas células apresentadoras de antígenos (APCs), pela apresentação dos péptidos do glúten às células T CD4+, ativando-as (Kupfer e Jabri, 2012).

FATORES AMBIENTAIS

Os fatores ambientais assumem uma importância extrema na doença celíaca. É a ingestão de glúten que desencadeia a resposta imunológica. As prolaminas encontradas no trigo (gliadina), na cevada (hordeína) e no centeio (secalina) são responsáveis pela toxicidade do glúten (Collin *et al*, 2002). Já na aveia, encontra-se a avenina que raramente desencadeia DC. As elevadas quantidades de prolina e glutamina nestes péptidos faz com que sejam resistentes à ação das enzimas digestivas gástricas e pancreáticas, sendo transportados através do epitélio. A patogénese da DC ainda não está completamente esclarecida, no

entanto a investigação está centrada na alteração da permeabilidade do epitélio bem como no transporte dos fragmentos dos péptidos (Nobre *et al.*, 2007).

FATORES IMUNOLÓGICOS

A presença de anticorpos altamente sensíveis e específicos contra a enzima tTG é característica dos doentes celíacos e estes desempenham um papel fundamental na patogénese da doença.

A DC é mais comum em indivíduos com outras doenças autoimunes (tiroidite autoimune, Diabetes tipo I, entre outros) ou com distúrbios genéticos (Collin *et al.*, 2002).

3. EPIDEMIOLOGIA

A DC é uma patologia que afeta a população em geral. Estima-se que cerca de 1% da população mundial seja atingida por esta doença com diferenças regionais (Nijhawan e Goyal, 2015).

O número de casos com DC tem aumentado nos últimos anos, provavelmente devido à melhoria das estratégias para o diagnóstico e à triagem de indivíduos com risco acrescido de desenvolvimento de DC, como familiares em primeiro grau de doentes já diagnosticados, indivíduos com doenças auto-imunes (diabetes *mellitus* tipo I, por exemplo), síndrome de Down, síndrome de Turner, entre outros. Estes grupos apresentam elevada prevalência de desenvolvimento da doença.

A maior prevalência de DC é observada no Sahara em África, registando cerca de 5%.

Na Europa foi registada uma grande variabilidade na prevalência, a Alemanha com 0,9% e a Finlândia com 2%. Portugal apresenta um índice inferior a 1% (1:134) (Bai *et al.*, 2016).

4. FISIOPATOLOGIA

A ingestão de alimentos com glúten por doentes com esta intolerância desencadeia uma resposta imunológica que causa inflamação e atrofia das vilosidades no intestino delgado.

A DC é resultado de uma resposta autoimune cujo principal auto-antigénio é a transglutaminase tecidual (tTG), enzima responsável pelas alterações estruturais do glúten no intestino.

Os péptidos do glúten ao entrarem em contacto com a mucosa intestinal atingem a lâmina própria, uma vez que a permeabilidade da mucosa se encontra alterada.

Em condições normais e fisiológicas, o epitélio intestinal é praticamente impermeável a macromoléculas. Nos doentes celíacos essa permeabilidade encontra-se alterada ao nível do sistema de junção apertada (TJ, do inglês, *Tight Junction*). Pensa-se que esta alteração estará relacionada com a zonolina, um péptido que participa na regulação das TJ, que é libertado aquando da estimulação das células intestinais pela gliadina promovendo a polimerização de filamentos de actina intracelular por ação de cinases. Estes filamentos de actina estão diretamente ligados a proteínas das TJ, regulando deste modo a permeabilidade do epitélio (Lionetti e Catassi, 2011).

Por outro lado, a presença de mediadores inflamatórios, como o fator de necrose tumoral α (TNF- α) e o Interferão γ (IFN- γ), também aumentam a permeabilidade epitelial. Deste modo, a inflamação permite que o aumento da permeabilidade se mantenha (Lionetti e Catassi, 2011).

Para além do transporte paracelular, os péptidos do glúten também podem ser transportados por via transcelular (Kupfer e Jabri, 2012). Este transporte é mediado pelas IgA secretoras do lúmen intestinal e permite a entrada de péptidos do glúten intactos na mucosa intestinal através da retrotranscitose dos complexos formados (Gujral *et al*, 2012).

Na lâmina própria, os péptidos do glúten são apresentados por HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 estimulando as células T CD4+. Tanto HLA-DQ2 como HLA-DQ8 são expressos em APCs, maioritariamente macrófagos, células dendríticas e linfócitos B, e ligam-se com afinidade a péptidos com aminoácidos com carga negativa. No entanto, os péptidos nativos do glúten não apresentam carga negativa. A tTG presente nos tecidos modifica os péptidos do glúten tornando-os mais reativos e com elevada afinidade para HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 (Nobre *et al*, 2007). Um exemplo dessa modificação é a conversão da glutamina desprovida de carga em ácido glutâmico carregado negativamente.

A resposta autoimune combina os dois tipos de imunidade, inata e adaptativa.

RESPOSTA IMUNOLÓGICA ADAPTATIVA

As células T CD4⁺ reativas ao glúten após ativação produzem citocinas pro-inflamatórias, nomeadamente IFN- γ e várias interleucinas (IL-15, IL-17, IL-21 e IL-23), responsáveis pela atrofia das vilosidades e hiperplasia das células das criptas, características da lesão intestinal presente nos doentes com DC (Qiao *et al.*, 2012). O IFN- γ ativa macrófagos que por sua vez segregam o TNF- α e metaloproteínases de matriz. Nos miofibroblastos intestinais, o TNF- α e o IFN- γ estimulam a secreção de MMPs (MMP-1 e MMP-3) que induzem a proteólise da matriz extracelular (Schuppan *et al.*, 2009).

As células T CD4⁺ estimuladas induzem a ativação e a expansão clonal das células B, que após diferenciação produzem anticorpos anti-gliadina e anti-tTG do tipo IgA (Setty *et al.*, 2008). A interação destes anticorpos com a tTG ligada à membrana extracelular pode levar a dano epitelial.

Os anticorpos anti-tTG, mesmo antes de gerarem dano ao nível das vilosidades, depositam-se em torno dos capilares, na membrana basal da mucosa do intestino mas também em tecidos extraintestinais (Iversen *et al.*, 2013). Pensa-se que estes anticorpos possam estar na origem das manifestações extraintestinais, uma vez que foram encontrados depósitos dos mesmos no cerebelo e tronco medular de doentes com ataxia cerebral, e nas lesões cutâneas (pápulas) de doentes com dermatite herpetiforme (Alaedini e Green, 2008).

Doentes celíacos ativos exibem níveis aumentados de linfócitos intraepiteliais (LIE), células T CD8⁺ que expressam recetores (TCR) $\alpha\beta$ ⁺ e TCR $\gamma\delta$ ⁺ que por sua vez ativam células "Natural Killer" (NK) capazes de lisar as células do epitélio. Por outro lado, os LIE induzem vias apoptóticas que promovem morte celular destruindo assim as células epiteliais, originando dano na mucosa intestinal (Lionetti e Catassi, 2011).

RESPOSTA IMUNOLÓGICA INATA

Após estimulação das células epiteliais com gliadina e outros péptidos tóxicos, macrófagos e células dendríticas libertam IL-15 que por sua vez pode ativar células T citotóxicas e LIE que induzem mecanismos apoptóticos (perforina/granzima e/ou Fas/FasL) nas células epiteliais (Schuppan *et al.*, 2009).

Ou seja, os LIE têm um papel fundamental na destruição das células do epitélio intestinal, sendo que a sua ativação depende da resposta imunológica inata no epitélio. Estes expressam recetores ativadores de células NK e reconhecem moléculas não clássicas do complexo

major de histocompatibilidade (MHC) I, como MICA, induzidas na superfície dos enterócitos (Setty *et al*, 2008). Esta resposta desencadeia a libertação de mediadores pro-inflamatórios que promovem o desenvolvimento de resposta inflamatória mediada por células T (Lionetti e Catassi, 2011).

A Figura 1. ilustra a patogénese da DC combinando os dois tipos de resposta imunológica.

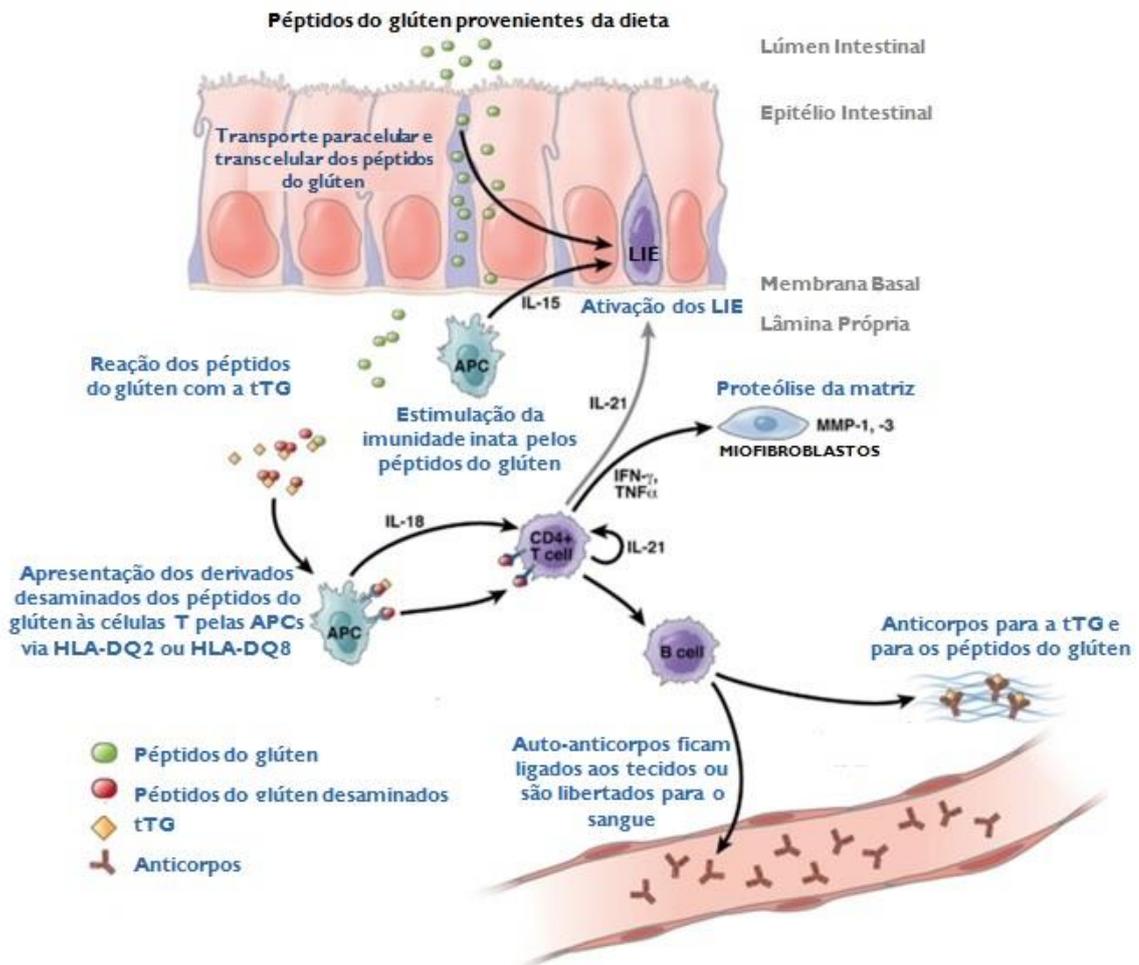


Figura 1. Patogénese da DC. [Adaptado de (Schuppan *et al*, 2009)]

Em consequência destas respostas, resulta a inflamação intestinal típica da DC caracterizada pela infiltração de células inflamatórias no epitélio e na lâmina própria, hipertrofia das criptas e atrofia das vilosidades. Deste modo, a superfície de absorção intestinal fica diminuída.

5. SINAIS E SINTOMAS

A lesão inflamatória na mucosa intestinal condiciona a absorção de nutrientes como o ferro, a vitamina B12, o ácido fólico, as vitaminas lipossolúveis, entre outros; a nível gastrointestinal pode causar diarreias recorrentes, aumento do tempo de esvaziamento gástrico, inchaço e dor abdominal após as refeições (Martin, 2008).

Os sinais e sintomas desta doença podem apresentar-se das mais diversas formas. Crianças mais pequenas (6 aos 24 meses) apresentam sinais de má absorção como diarreia, perda de peso, perda de massa muscular e/ou défice no crescimento (Lionetti e Catassi, 2011). Em crianças maiores e adultos, sinais de má absorção grave não são tão frequentes mas apresentam diarreia, dispepsia e flatulência; podendo apresentar sinais e sintomas extraintestinais como cansaço, anemia por défice de ferro, raquitismo, início tardio da puberdade, dificuldades motoras, convulsões e distúrbios neurológicos, amenorreia e/ou osteoporose, infertilidade, problemas ao nível do esmalte dentário, dermatite herpetiforme e dor generalizada (Schuppan e Zimmer, 2013).

6. CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA CELÍACA

De acordo com a forma como se manifesta no doente, a DC pode ser classificada como clássica ou típica, atípica, silenciosa e latente (Nijhawan e Goyal, 2015). Na forma clássica, o doente apresenta sinais e sintomas gastrointestinais (GI), como por exemplo, diarreia, distensão abdominal e vómitos. Já na forma atípica os sinais e sintomas GI são reduzidos, no entanto a presença de sintomas extraintestinais é mais evidente (anemia, fadiga, entre outros). Na ausência de sintomas, a DC classifica-se como silenciosa ou latente quando os testes serológicos são positivos sem que haja atrofia das vilosidades (Lionetti e Catassi, 2011).

DOENÇA CELÍACA TÍPICA

Esta forma é caracterizada maioritariamente pela presença de sinais e sintomas gastrointestinais (Setty *et al*, 2008) com atrofia das vilosidades (Lionetti e Catassi, 2011). O doente pode apresentar vómitos, anorexia, obstipação, diarreia, falhas no crescimento e dor abdominal (Martin, 2008).

DOENÇA CELÍACA ATÍPICA

A forma atípica da doença é marcada pela presença de manifestações extraintestinais. A nível gastrointestinal, os sinais e sintomas são reduzidos ou inexistentes (Setty *et al*, 2008).

As manifestações extraintestinais mais características são a anemia ferropénica, dermatite herpetiforme, hipoplasia do esmalte dentário, baixa estatura, puberdade tardia, artrite, osteopenia, osteoporose, epilepsia com calcificações occipitais, distúrbios psiquiátricos, ataxia, entre outros (Setty *et al*, 2008).

Manifestações extraintestinais

A anemia ferropénica é muito frequente. O ferro é absorvido no intestino delgado proximal (duodeno e jejuno), sendo para isso necessário que a mucosa esteja íntegra. Nestes doentes o tratamento com ferro por via oral não é eficaz e pode ser esta a única manifestação da DC (Lionetti e Catassi, 2011). A má absorção de vitamina B12 e ácido fólico também podem estar na origem da anemia.

A dermatite herpetiforme é vista como uma variante da DC. É caracterizada pelo aparecimento de vesículas/pápulas eritematosas, que aparecem pela deposição de IgA granular, com distribuição simétrica e extensa; aparecem maioritariamente nos cotovelos, joelhos, ombros, costas, nádegas podendo atingir o rosto e couro cabeludo (Collin *et al.*, 2002).

A osteopenia e a osteoporose em doentes com DC advêm das deficiências na absorção intestinal de nutrientes como o cálcio e a vitamina D. No entanto, o comprometimento do metabolismo ósseo também poderá estar relacionado com a interação de citocinas inflamatórias com o osso e com fatores que influenciam a formação e a reabsorção óssea (Lionetti e Catassi, 2011).

A baixa estatura é a principal manifestação da DC em crianças. As deficiências na absorção de nutrientes poderão ser a principal causa.

Mulheres com DC poderão ter problemas de fertilidade. Amenorreia e menopausa precoce são típicas e comprometem o período de fertilidade da mulher; abortos espontâneos também são frequentes e recorrentes (Collin *et al.*, 2002). O mecanismo que desencadeia estas alterações ainda não está esclarecido, no entanto, fatores como a nutrição e as deficiências em ferro, ácido fólico e zinco estão diretamente envolvidos (Lionetti e Catassi, 2011).

Para além das manifestações anteriormente descritas, poderão surgir ainda problemas hepáticos com hipertransaminémia, nefropatia por IgA, e outros problemas inespecíficos como dor articular, cansaço, dor de cabeça, alterações de humor (depressão), entre outros (Schuppan e Zimmer, 2013).

DOENÇA CELÍACA SILENCIOSA

Nesta forma da doença, o doente apresenta-se assintomático, no entanto apresenta serologia positiva acompanhada de dano histológico característico (Setty *et al*, 2008).

Alguns indivíduos têm maior de risco de desenvolver DC silenciosa, nomeadamente os que tenham histórico familiar de DC, doentes com patologias autoimunes, como diabetes *mellitus* tipo I, e doentes com patologias genéticas, como Síndrome de Down, William e Turner, entre outros.

DOENÇA CELÍACA LATENTE

A morfologia da mucosa intestinal apresenta-se normal, sem lesões. No entanto, geneticamente estes indivíduos possuem compatibilidade com a DC e apresentam serologia positiva. Podem apresentar sintomatologia característica ou podem ser assintomáticos.

Posteriormente, estes doentes poderão desenvolver DC completa.

7. DIAGNÓSTICO

A DC é de difícil diagnóstico uma vez que pode afetar os doentes de variadíssimas formas, os sintomas podem ocorrer noutras partes do corpo e não necessariamente apenas a nível intestinal.

No diagnóstico, pode recorrer-se à realização de testes serológicos (determinação de anticorpos específicos), biópsia intestinal e endoscopia com biópsia duodenal.

Na maioria das vezes, os testes serológicos são realizados em doentes com elevado grau de desconfiança de DC que poderão levar à realização de biópsia. O mesmo acontece aquando da realização de endoscopias, em que se verifiquem alterações macroscópicas anormais não específicas e a biópsia possibilita uma avaliação microscópica. As amostras deverão ser recolhidas em vários locais do duodeno proximal (Freeman, 2017).

Assim, quando há uma suspeita de DC, os testes serológicos são os primeiros a ser realizados de forma a efetuar a triagem dos doentes para a posterior realização de biópsia intestinal.

Em lactentes, a DC é diagnosticada após introdução do glúten na sua dieta. No adulto, o diagnóstico é mais comum entre os 40 e os 60 anos uma vez que a maioria apresenta a patologia da forma atípica.

O diagnóstico padrão da doença requer presença de determinados anticorpos no sangue e biópsia intestinal revelando destruição da mucosa intestinal.

TESTES SEROLÓGICOS

Os testes de pesquisa de anticorpos devem ser realizados em indivíduos com desconfiança de DC e em indivíduos com risco de doença. Alguns dias ou semanas antes da realização destes testes, os doentes devem fazer uma dieta contendo glúten (assim como antes da realização da biópsia ao intestino) para que os anticorpos sejam detetáveis (Schuppan e Zimmer, 2013).

Estes testes baseiam-se na deteção de anticorpos do tipo IgA para a tTG e de anticorpos anti-endomísio (anti-EMA) (Bai *et al.*, 2013). A tTG é o principal auto-antígeno presente no endomísio, e a presença de anticorpos anti-EMA, contra elementos do tecido conjuntivo e muscular liso, são muito específicos da DC (Schuppan e Zimmer, 2013; Setty *et al.*, 2008).

A deteção de anticorpos do tipo IgA anti-gliadina é atualmente considerada obsoleta (Bai *et al.*, 2013). Comparativamente aos ensaios anteriormente descritos, estes apresentam reduzida sensibilidade e especificidade. Outro motivo relaciona-se com o facto destes anticorpos, contra proteínas estranhas, poderem ser detetados em indivíduos saudáveis, embora em baixos níveis (Kaswala *et al.*, 2015).

Em indivíduos com baixos níveis de IgA, podem ser medidos anticorpos do tipo IgG anti-tTG, no entanto a determinação dos anticorpos IgG para os péptidos de gliadina desaminados (IgG anti-PGD) apresenta maior sensibilidade e especificidade (Nijhawan e Goyal, 2015).

Assim, antes da realização destes testes devem ser avaliados os níveis de IgA, de forma a evitar falsos negativos, uma vez que cerca de 2% dos doentes apresentam deficiência específica destas imunoglobulinas (Schuppan e Zimmer, 2013).

A sensibilidade destes testes em doentes que sigam uma dieta isenta de glúten é reduzida (Nijhawan e Goyal, 2015).

BIÓPSIA INTESTINAL

As alterações histológicas são características da doença celíaca, no entanto são semelhantes às que ocorrem noutras doenças. As lesões ocorrem maioritariamente no intestino delgado proximal e a sua gravidade vai diminuindo na direção do intestino delgado distal. A extensão e gravidade das lesões parece estar relacionada com a intensidade da sintomatologia.

A avaliação microscópica de achados histológicos característicos da DC revela atrofia das vilosidades, hiperplasia das criptas (Figura 2.), infiltração de células mononucleares na lâmina própria, alterações estruturais das células epiteliais e infiltração de linfócitos intra-epiteliais (Bai *et al.*, 2013).

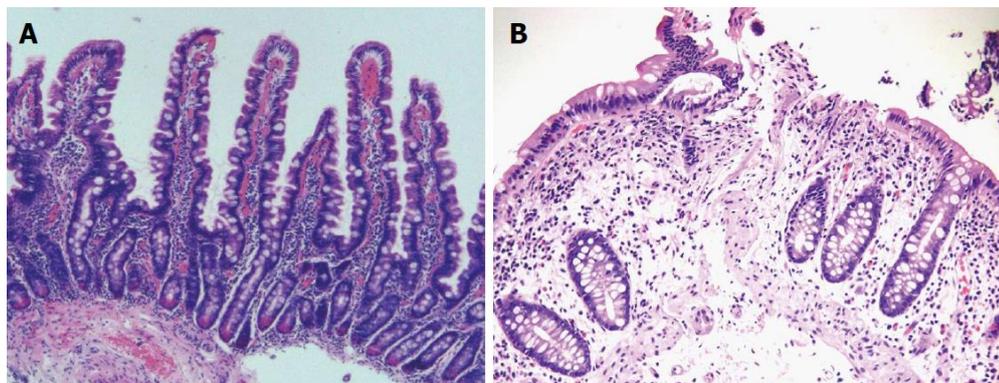


Figura 2. Aparência histológica duodenal íntegra (A) e na Doença Celíaca (B) (Ianiro *et al.*, 2013).

As alterações histológicas podem ser classificadas em vários tipos de acordo com as alterações detetadas (Figura 3): Tipo 0, estado pré-infiltrativo ou normal; Tipo 1, lesão infiltrativa com aumento dos LIE; Tipo 2, lesão hiperplásica com aumento dos LIE e hiperplasia das criptas; Tipo 3, lesão destrutiva caracterizada pelo aumento dos LIE, hiperplasia das criptas e atrofia das vilosidades, podendo evoluir para 3a, 3b, ou 3c de acordo com o grau de atrofia das vilosidades (Setty *et al.*, 2008).

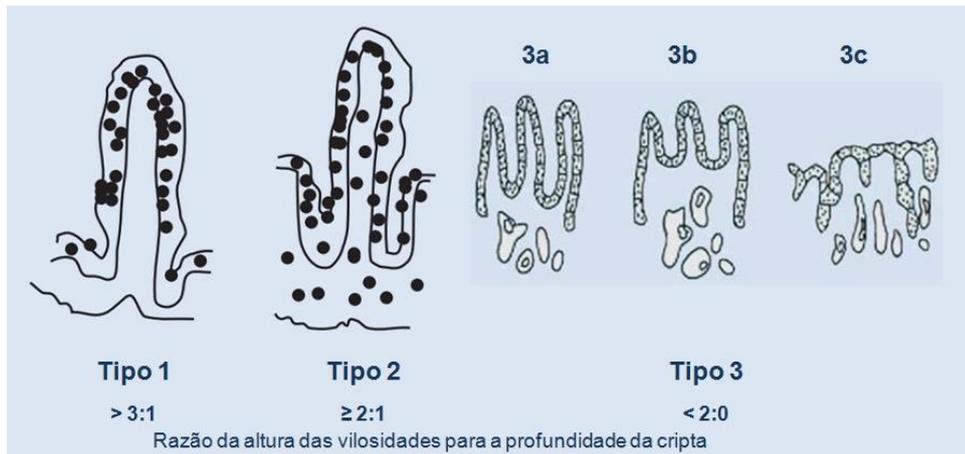


Figura 3. Representação esquemática e classificação das alterações estruturais na mucosa duodenal na DC. [Adaptado de (Schuppan e Zimmer, 2013)]

TESTES GENÉTICOS

Praticamente todos os doentes com DC exibem HLA-DQ2 e HLA-DQ8 que são responsáveis, nas APC, pelo reconhecimento dos péptidos do glúten e posterior ativação da resposta imunitária adaptativa. Deste modo, em determinados casos, a tipagem HLA poderá fundamentar a exclusão de DC (Bai *et al.*, 2013).

ALGORITMO PARA O DIAGNÓSTICO DA DOENÇA CELÍACA

A Organização Mundial de Gastroenterologia (WGO) recomenda a utilização do algoritmo apresentado na Figura 4. para o diagnóstico da DC.

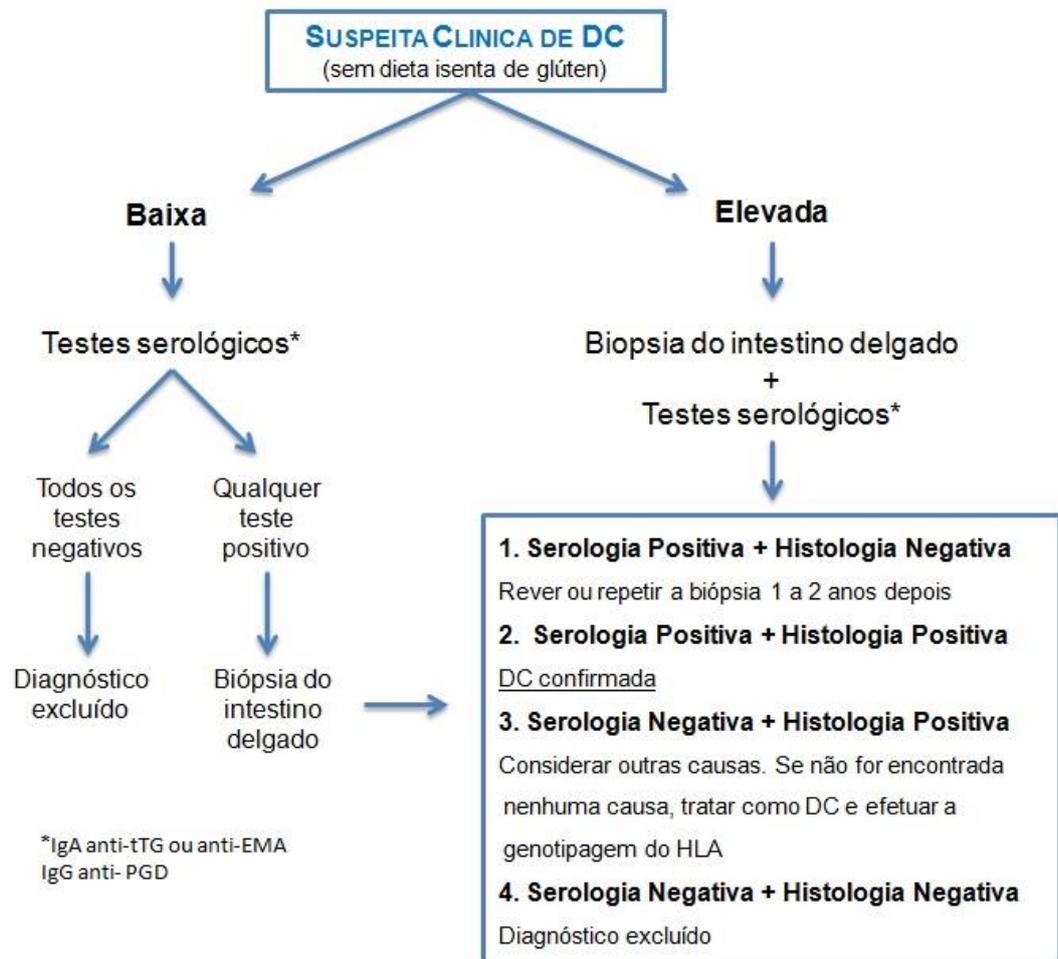


Figura 4. Algoritmo para o diagnóstico da DC. [Adaptado de (Bai *et al.*, 2013)]

8. TRATAMENTO

Doentes diagnosticados com esta patologia deverão optar por uma dieta isenta de glúten (trigo, centeio, cevada), assumindo um compromisso para a vida, de forma a eliminar o agente responsável pela patologia. A adesão dos doentes a esta dieta permite a regressão da doença e ausência de sintomatologia revelando um excelente prognóstico.

A dieta isenta de glúten retira por completo alimentos e bebidas que o incluam na sua composição. Este está presente no trigo, na cevada e no centeio, cereais como o arroz e o milho não possuem glúten e podem ser ingeridos. Em tempos, a aveia também era considerada tóxica, mas estudos realizados recentemente revelam que a ingestão de aveia

não contaminada é segura e melhora a qualidade da dieta destes doentes; no entanto, o risco de contaminação cruzada durante a sua produção (sementeira, apanha, moagem e outros processos) é elevado. Alimentos como legumes, saladas, frutas, nozes, carne, peixe, queijos, ovos e leite podem ser consumidos sem restrição (Rashtak e Murray, 2012).

Os alimentos sem glúten devem ser preparados separadamente dos alimentos com glúten de forma a evitar contaminações cruzadas, não esquecendo que este pode estar presente em alimentos processados.

Para o doente, o cumprimento de uma dieta sem glúten não é fácil sendo difícil de monitorizar.

Existem atualmente disponíveis alimentos rotulados como "sem glúten". A FDA, em 2011, estabeleceu como limite máximo 20 ppm de glúten (equivalente a 10 ppm de gliadina) para alimentos que digam ser "sem glúten". Assim, a ingestão destes alimentos deve ser controlada de forma a não exceder o limiar de tolerância de cada indivíduo que se pensa ser inferior a 50 mg por dia (Gujral *et al*, 2012). Alguns doentes podem ser mais sensíveis e o consumo destes produtos de forma regular pode representar um risco a longo prazo, causando serologia positiva e biópsia característica da DC.

Estes doentes devem ser acompanhados por médicos e nutricionistas para que sejam reeducados do ponto de vista alimentar e nutricional de forma a que, para além de isenta de glúten, a alimentação seja nutricionalmente equilibrada (Freeman, 2017).

Habitualmente, ao seguir uma dieta isenta de glúten, estes doentes apresentam deficiências nutricionais em cálcio, ácido fólico, ferro; e a ingestão de fibras e vitaminas do complexo B também é reduzida. Assim, os doentes celíacos deverão consumir alimentos ricos nestes nutrientes, como fígado, leguminosas, arroz, quinoa, carnes vermelhas, e peixe; bem como alimentos ricos em vitamina C de forma a potenciar a absorção do ferro. Deverão também ingerir suplementos multivitamínicos de forma a minimizar algumas carências.

Uma incorreta adesão a esta terapêutica resulta no não alívio de sinais e sintomas podendo gerar complicações.

Em alguns doentes, dependendo do grau das lesões intestinais, poderá ser necessária a utilização de glucocorticóides. A utilização de glucocorticóides sistémicos poderá ser benéfica, mas os efeitos secundários limitam a sua utilização continuada. Poderão ser utilizados corticóides sistémicos, como a budesonida entérica, e caso a resposta não seja

satisfatória pode recorrer-se à utilização de imunossupressores como a azatiopirina, alemtuzumab e infliximab (Nijhawan e Goyal, 2015).

ADESÃO À TERAPÊUTICA - DIETA ISENTA DE GLÚTEN

O risco de complicações aumenta nos casos de incumprimento da dieta, mantendo constantes as alterações histológicas no intestino delgado. O mesmo acontece a doentes com DC com sintomatologia reduzida ou inexistente, o que evidencia que a avaliação dos sintomas não é suficiente para indicar a conformidade da dieta nem a ausência de alterações na biópsia (Freeman, 2017).

A correta adesão a uma dieta isenta de glúten permite alívio dos sintomas clássicos da DC em cerca de 70% dos doentes dentro de duas semanas após o seu início. Mostrou também proteger das complicações da DC (Schuppan e Zimmer, 2013).

Três a doze meses após o início de uma dieta isenta de glúten as características serológicas da DC normalizam, no entanto a inflamação intestinal demora um pouco mais a regredir (Schuppan e Zimmer, 2013).

Cerca de 80% dos doentes que cumprem uma dieta isenta de glúten obtêm regressão completa ao fim de dois anos, sendo que a percentagem de recuperação em mulheres adultas é maior que nos homens adultos. A recuperação destes doentes é possível, no entanto, é variável com o tempo, sexo e idade (Freeman, 2017).

ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS EM ESTUDO

Apesar de segura, a dieta isenta de glúten pode ser comprometida pelo estilo de vida atual. O consumo de alimentos processados, com risco de contaminação por glúten e refeições em restaurantes podem comprometer a terapêutica e a regressão do dano intestinal. Um maior conhecimento da patogénese da DC permite a projeção de novas terapias.

As novas terapias em estudo incluem agentes intraluminais, imunomoduladores e vacinação.

Hidrólise dos péptidos tóxicos do glúten

Prolyl-endopeptidases (PEP) são enzimas com capacidade de clivar os péptidos do glúten ricos em prolinas para que sejam suscetíveis à ação das enzimas intestinais (aminopeptidases e carboxipeptidases); são expressas por micro-organismos e plantas. A eficiência destas enzimas foi tida como limitada pois foram necessárias três horas de pré-incubação com os alimentos com glúten para hidrólise completa dos péptidos de forma a impedir o seu transporte. Assim, será pouco provável que o mesmo aconteça na sua coadministração com alimentos com glúten. Estão a ser realizados ensaios clínicos de fase II, no entanto são necessários mais estudos para encontrar a dose apropriada de enzima para a quantidade de glúten ingerido bem como o tempo de administração (Gujral *et al*, 2012).

ALV003 é uma mistura de duas enzimas, PEP e uma endoproteína das sementes de cevada (Gujral *et al*, 2012). A administração de alimentos pré-tratados com ALV003 em DC eliminou a resposta imunológica e reduziu a atrofia vilosa intestinal (Green *et al*, 2015).

Estudos *in vitro* com bifidobactérias mostraram que estas são capazes de hidrolisar péptidos de gliadina em péptidos com menor toxicidade. Estes probióticos são de interesse uma vez que os doentes celíacos apresentam um número reduzido destas bactérias comparativamente com os indivíduos saudáveis (Plugis e Khosla, 2015).

Inibidores da absorção dos péptidos do glúten

O acetato de larazotide (AT-1001) é um péptido derivado da toxina da cólera que promove a inibição da permeabilidade paracelular do epitélio intestinal ao nível das junções apertadas. Ensaios clínicos realizados não mostraram diminuição da permeabilidade, no entanto os níveis de IgA anti-tTG diminuíram assim como a sintomatologia (Green *et al*, 2015).

O polihidroxietilmetacrilato-co-estrieno sulfonato (P[HEMA-co-SS]) é um polímero, que administrado por via oral, se consegue ligar aos péptidos do glúten impedindo a sua absorção. Estudos realizados *in vitro* revelam que este polímero resiste às condições gástricas e intestinais. Ensaios em ratos mostram que consegue reduzir as alterações do epitélio intestinal; reduz a secreção de TNF- α , a permeabilidade intestinal paracelular e a resposta imunológica ao glúten (Plugis e Khosla, 2015). São ainda necessários estudos que evidenciem a dose a administrar de acordo com a quantidade de glúten ingerida bem como a sua interação com tecidos humanos.

A administração oral de anticorpos anti-gliadina consiste numa imunoterapia passiva com várias vantagens, entre as quais o baixo custo e a facilidade de administração. Estas imunoglobulinas podem ser facilmente obtidas em grandes quantidades a partir da gema de ovo de galinha (IgY) representando uma excelente alternativa para neutralizar a gliadina e impedir a sua absorção. Estudos *in vitro* mostraram que a preparação dos anticorpos com manitol os torna resistentes a enzimas gastrointestinais e que estes conseguem neutralizar a gliadina mesmo na presença de alimentos. Estudos em ratinhos foram de encontro aos estudos *in vitro*, no entanto são ainda necessários estudos em doentes com DC para que a eficácia seja demonstrada (Gujral *et al*, 2012).

Vacinação

A vacinação é uma estratégia de imunização importante para diversas patologias, inclusive para a DC.

Encontra-se em fase de desenvolvimento uma vacina (NexVax2) com o intuito de induzir tolerância oral ao glúten. Esta utiliza três péptidos do glúten e destina-se a doentes celíacos com HLA-DQ2 (Pérez *et al.*, 2012).

Inibidores da transglutaminase tecidual

A inibição da tTG é uma alternativa bastante promissora uma vez que atua a dois níveis, inibindo a desaminação dos péptidos do glúten e controlando a atividade pro-inflamatória da tTG (Lerner, 2010).

Bloqueadores dos HLA

A grande maioria dos doentes com DC expressa HLA-DQ2 e HLA-DQ8 nas APC, consistindo no fator genético com maior significado para o desenvolvimento da doença. Assim, o bloqueio da apresentação dos péptidos do glúten por HLA-DQ2 e HLA-DQ8 poderá ser considerado uma mais valia na redução dos efeitos tóxicos do glúten em doentes com DC (Plugis e Khosla, 2015)

Bloqueadores da IL-15

A IL-15 assume um papel preponderante na patogénese da DC participando na desregulação dos LIE gerando atrofia das vilosidades. Ensaios realizados em biópsias intestinais de doentes com DC com anticorpos anti-IL-15 anularam a sobre-expressão de MICA na superfície das células epiteliais, induzida pelo glúten, e a apoptose dos enterócitos (Plugis e Khosla, 2015). O bloqueio da IL-15 poderá permitir a manutenção da integridade das células epiteliais, limitando a sua destruição e promovendo uma diminuição da permeabilidade à gliadina (Gujral *et al*, 2012).

Para além das potenciais alternativas terapêuticas descritas, muitas outras se encontram em desenvolvimento.

Apesar de todos os esforços realizados, a dieta isenta de glúten continua a ser o único tratamento para a DC e deve ser aconselhada a todos os doentes. Trata-se de uma terapêutica eficaz e segura (Lionetti e Catassi, 2011).

9. MONITORIZAÇÃO DA DOENÇA

De forma a acompanhar a evolução da DC, devem ser monitorizados os níveis de anticorpos anti-EMA e tTG uma vez que estão relacionados com o dano histológico da mucosa.

Em doentes com DC não controlada, poderão surgir a longo prazo diversas complicações, tais como o desenvolvimento de outras doenças autoimunes, tumores no intestino delgado, linfoma das células T associados à inflamação intestinal, e outros problemas linfoproliferativos extraintestinais como linfomas não-Hodgking de células T e B (Green *et al*, 2015).

A Organização Mundial de Gastroenterologia recomenda que os doentes sejam acompanhados durante o primeiro ano após o diagnóstico de DC, com consultas regulares a cada 3 a 6 meses, de forma a acompanhar o doente e a monitorizar a adesão à dieta isenta de glúten. Para isso, recomenda que sejam efetuadas consultas médicas e consultas com especialistas na área da nutrição, devendo estas ser coincidentes. Na consulta médica deverão ser efetuados testes serológicos com quantificação de IgG PGD e IgA tTG, uma vez que são os que melhor avaliam o prognóstico da DC, não sendo necessária a realização de biópsia intestinal; e deverá ser avaliada a evolução da sintomatologia. Já na consulta com o

especialista em nutrição, pare além da avaliação do estado nutricional do doente, este deverá questionar o doente acerca da sua alimentação para que seja avaliada a adesão à dieta isenta de glúten; fornecer informações e aconselhamento alimentar. Se após o primeiro ano o doente apresentar melhoria significativa, as consultas deverão passar a ter periodicidade anual (Bai *et al.*, 2013).

10. IMPACTO DA DOENÇA CELÍACA NA ABSORÇÃO DE FÁRMACOS

Um estudo de revisão efetuado por Tran e Colaboradores (2013) compilou vários estudos que mostram alguns efeitos da DC na absorção e farmacocinética dos fármacos.

As alterações intestinais no intestino delgado características da DC alteram e condicionam a absorção de determinados nutrientes. Para além do dano a nível intestinal, as alterações decorrentes do desenvolvimento da doença alteram padrões fisiológicos que podem comprometer também a absorção de medicamentos aos mais diversos níveis.

O aumento ou a diminuição do tempo de esvaziamento gástrico, o aumento da permeabilidade intestinal, alterações no pH intraluminal, a atrofia das vilosidades e a hiperplasia das criptas com conseqüente diminuição da superfície de absorção intestinal, alterações da motilidade gastrointestinal, diminuição das enzimas do citocromo P450 (CYP-450) são alterações características da DC que podem alterar os mecanismos de absorção de fármacos.

Deste modo, a alteração no padrão de absorção não é igual para todos os fármacos uma vez que estes possuem características diferentes entre si o que dificulta uma compreensão global da forma como a DC afeta a sua absorção. O tamanho da molécula, a sua lipofilia, o grau de ionização, condicionam o modo como fica alterada a sua passagem através das membranas.

A maioria dos fármacos é absorvida por difusão passiva e pode ficar melhorada em fármacos com pK_a elevado e diminuída nos que têm baixo pK_a , uma vez que estes doentes têm o seu pH intraluminal aumentado (mais alcalino).

O aumento ou a diminuição do tempo de esvaziamento gástrico pode comprometer a extensão da absorção dos fármacos. As concentrações plasmáticas máximas podem ser aumentadas ou diminuídas alterando o início de ação.

A motilidade intestinal aumentada diminui o tempo que os fármacos permanecem em contacto com o local de absorção, diminuindo assim, a absorção dos mesmos.

A destruição do epitélio intestinal faz com que os doentes celíacos exibam menor quantidade de enzimas do CYP3A. Estas enzimas encontram-se maioritariamente no fígado mas também são encontradas à superfície do epitélio intestinal, sendo responsáveis pelo metabolismo inicial dos fármacos. Nestes doentes, esta primeira metabolização encontra-se comprometida o que pode aumentar a biodisponibilidade de fármacos que sofram extensa metabolização na parede intestinal.

Muitos são os fatores que nestes doentes podem alterar o perfil farmacocinético dos fármacos, e conseqüentemente ter impacto na sua eficácia e toxicidade, devendo ser por isso ser utilizados com precaução (Tran *et al*, 2013).

II. PAPEL DO FARMACÊUTICO

O Farmacêutico é o profissional de saúde que mais contacto tem com a comunidade. O seu papel é fundamental na manutenção e promoção da saúde das populações, acompanhando-as e estando atento às suas carências e necessidades, zelando pela sua saúde e bem-estar. É muitas vezes o primeiro profissional a quem a maioria das pessoas recorre na tentativa de resolução de um problema de saúde, ou apenas para obter uma opinião ou um aconselhamento.

No contexto da doença celíaca, o Farmacêutico pode assumir uma atitude bastante ativa.

A introdução do glúten na alimentação das crianças deve ser feita entre os três e os seis meses de idade de forma gradual, de modo a que se consiga despistar a possibilidade de intolerância. Neste campo, o farmacêutico poderá aconselhar papas e alimentação adequada de forma a possibilitar a correta introdução desta proteína.

O seu papel passa também por alertar os doentes celíacos para a importância da dieta isenta de glúten, incentivando-os e dando-lhes informações acerca dos alimentos que podem ou não ingerir, e alertando-os para a leitura dos rótulos dos produtos alimentares processados. Algumas carências nutritivas poderão ser melhoradas com a utilização de multivitaminas e suplementos alimentares com ácido fólico, ferro e vitamina B12 que este poderá aconselhar.

Este profissional de saúde deve também incentivar estes indivíduos a pertencerem a grupos de apoio, como a Associação Portuguesa de Celíacos, onde poderão contactar com

outras pessoas com a mesma patologia, e com objetivos e desafios similares como uma dieta sem glúten.

O Farmacêutico deve ter especial atenção a medicamentos e suplementos alimentares que o doente celíaco possa estar ou vir a tomar, que possam conter glúten na sua composição.

Atualmente já existem disponíveis em farmácia comunitária testes de autodiagnóstico (Figura 5.) que permitem despistar a doença através da recolha de uma gota de sangue obtida por punção capilar. No entanto, cabe ao farmacêutico informar o doente que estes testes são pouco rigorosos, que não substituem os testes laboratoriais e que por si só não diagnosticam a doença.



Figura 5. Teste de autodiagnóstico para intolerância ao glúten.

Poderá ainda integrar equipas multidisciplinares para a investigação de novas estratégias terapêuticas e desenvolvimento de novos fármacos para esta doença.

12. CONCLUSÃO

A Doença Celíaca afeta indivíduos por todo o mundo e encontra-se em expansão, em parte devido às novas ferramentas de diagnóstico. Pensa-se que os casos por diagnosticar sejam superiores aos diagnosticados.

O diagnóstico precoce é de extrema importância, uma vez que quanto mais cedo for instituída uma dieta sem glúten menor é a possibilidade dos doentes desenvolverem complicações graves associadas ao dano e má absorção intestinal. A triagem de doentes com elevado risco de desenvolver a doença, onde a prevalência é elevada, assume uma importância extrema na medida em que poderá evitar o desenvolvimento/progressão da doença. A apresentação de sintomatologia inespecífica, por vezes ausente, poderá dificultar um correto diagnóstico, mas a triagem de doentes de risco e as novas estratégias de diagnóstico facilitam-no.

Atualmente, o único tratamento que existe para a DC é a dieta isenta de glúten, uma terapêutica segura e eficaz que consegue a diminuição rápida da sintomatologia bem como a regressão da inflamação intestinal. A não adesão à terapêutica poderá causar complicações graves como tumores e outras doenças autoimunes.

Graças à melhor compreensão da patogénese da doença, encontram-se em estudo novos alvos e ferramentas terapêuticas que podem ser promissoras para doentes que não consigam cumprir uma dieta isenta de glúten, melhorando a sua qualidade de vida e diminuindo as complicações da doença.

As alterações provocadas pela doença celíaca podem comprometer a absorção de fármacos podendo alterar o perfil farmacocinético dos mesmos. Nesta área ainda muito há a esclarecer de modo a que utilização de medicamentos por estes doentes seja segura.

Em suma, a investigação no âmbito da doença celíaca continua a ser um desafio aliciante e o seu impacto poderá ser bastante benéfico na vida dos doentes celíacos e em indivíduos geneticamente predispostos.

BIBLIOGRAFIA

- Alaedini, A., Green, P. H. R. - Autoantibodies in celiac disease. *Autoimmunity* **41**:1 19–26 (2008).
- Bai, J. C., Fried, M., Corazza, G. R., Schuppan, D., Farthing, M., Catassi, C., Greco, L., Cohen, H., Ciacci, C., Eliakim, R., Fasano, A., Gonzalez, A., Krabshuis, J. H. & Lemair, A. - World Gastroenterology Organisation Global Guidelines on Celiac Disease. *Journal Clinic Gastroenterology* **47**:2 121–126 (2013).
- Bai, J. C., Ciacci, C., Corazza, G. R., Fried, M., Olano, C., Rostami-Nejad, M., González, A., Green, P., Gutierrez-Achury, J., Schultz, M., Verdú, E., Barada, K., Gibson, P., Koletzko, S., Coton, T., Mulder, C., Makharia, G. & LeMair, A. - Celiac Disease (long version). *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines* (2016).
- Collin, P., Kaukinen, K., Valimaki, M. & Salmi, J. - Endocrinological Disorders and Celiac Disease. *Endocrine Reviews* **23**:4 464–483 (2002).
- Freeman, H. J. - Dietary compliance in celiac disease. *World Journal of Gastroenterology* **23**:15 2635–2639 (2017).
- Green, P. H. R.; Lebwohl, B. & Greywoode, R. - Celiac disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **135**:5 1099–1106 (2015).
- Gujral, N., Freeman, H. J. & Thomson, A. B. - Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World Journal of Gastroenterology* **18**:42 6036–6059 (2012).
- Ianiro, G., Gasbarrini, A. & Cammarota, G. - Endoscopic tools for the diagnosis and evaluation of celiac disease. *World Journal of Gastroenterology* **19**:46 8562–8570 (2013).
- Iversen, R., Niro, R., Stammaes, J., Lundin, K. E. A., Wilson, P. C. & Sollid, L. M.- Transglutaminase 2-specific autoantibodies in celiac disease target clustered, N-terminal epitopes not displayed on the surface of cells I. *The Journal of Immunology* **190**:12 5981–5991 (2013).
- Kaswala, D., Veeraraghavan, G., Kelly, C. P. & Leffler, D. A.- Celiac Disease: Diagnostic Standards and Dilemmas. *Diseases* **3**:2 86–101(2015).
- Kupfer, S. S. & Jabri, B. - Celiac Disease Pathophysiology. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* **22**:4 (2012).
- Lerner, A. - New therapeutic strategies for celiac disease. *Autoimmunity Reviews* **9** 144–147 (2010).

- Lionetti, E. & Catassi, C. - New Clues in Celiac Disease Epidemiology , Pathogenesis , Clinical Manifestations , and Treatment. *International Reviews of Immunology* **30:4** 219–231 (2011).
- Martin, S. - Against the grain: An overview of celiac disease. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* **20** 243–250 (2008).
- Nijhawan, S. & Goyal, G. - Celiac Disease Review. *Journal of Gastrointestinal & Digestive System* **5:6** (2015).
- Nobre, S. R., Silva, T. & Cabral, J. E. P. - Doença Celíaca Revisitada. *Jornal Português de Gastreenterologia* **14** 184–193 (2007).
- Pérez, L. C., Villasante, G. C., Ruiz, A. C. & León, F. - Non-dietary therapeutic clinical trials in coeliac disease. *European Journal of Internal Medicine* **23** 9–14 (2012).
- Plugis, N. M. & Khosla, C. - Therapeutic approaches for celiac disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* **29** 503–521 (2015).
- Qiao, S., Iversen, R., Ráki, M. & Sollid, L. M. - The adaptive immune response in celiac disease. *Seminars in Immunopathology* **34:5** 523–540 (2012).
- Rashtak, S. & Murray, J. A. - Review Article: Celiac Disease, New Approaches to Therapy. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* **35:7** 768–781 (2012).
- Schuppan, D., Junker, Y. & Barisani, D. - Celiac Disease: From Pathogenesis to Novel Therapies. *Gastroenterology* **137:6** 1912–1933 (2009).
- Schuppan, D. & Zimmer, K. P. - The Diagnosis and Treatment of Celiac Disease. *Deutsches Ärzteblatt International* **110:49** 835–846 (2013).
- Setty, M., Hormaza, L. & Guandalini, S. - Celiac Disease: Risk Assessment , Diagnosis , and Monitoring. *Molecular Diagnosis & Therapy* **12:5** 289–298 (2008).
- Tran, T. H., Smith, C. & Mangione, R. A. - Drug absorption in celiac disease. *American Journal of Health-System Pharmacy* **70** 2199–2206 (2013).

ANEXOS

Anexo I - Exemplo de receita de medicamento manipulado.

GOVERNO DE PORTUGAL
MINISTÉRIO DA SAÚDE

RECEITA MEDICINA

2011000026597134709

MM

Utente: [REDACTED] [REDACTED]

Telefone: [REDACTED] R.C.: * [REDACTED] *

Entidade responsável: SNS

Nº. de Beneficiário: [REDACTED] * [REDACTED] *

[REDACTED] *M [REDACTED] *

Especialidade: DERMATO-VENEREOLOGIA

Telefone: 239802700

C. CIRÚRG. COIMBRA

[REDACTED] *U760002*

R _x	DCI / Nome, dosagem, forma farmacêutica, embalagem, posologia	Nº	Extenso	Identificação Óptica
1	Manipulado enxofre lav e precip 6 gramas ; vaselina liquid. 50 gr ; vaselina sólida q.b. para 100 gr FSA e mande Posologia: 3 dias seguidos noite 6 h +- a 8 h	1	Uma	

3

4

Validade: 30 dias

Data: 2016-04-29

[ASSINATURA]

(assinatura do Médico prescriptor)

MedicineOne, versão 7.1.X - MedicineOne Life Sciences Computing S.A.

Anexo II - Exemplo de ficha de preparação de medicamentos manipulados e respetivo rótulo.

FARMÁCIA DO FORUM Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados Página 1 de 3

Medicamento: ENXOFRE A 6% EM VASELINA

Teor em substância(s) activa(s): 100 g (ml ou unidades) contém 6 g (ml) de enxofre

Forma farmacéutica: Pomada Data de preparação: 29/04/2016

Número do lote: 50/2016 Quantidade a preparar: 100g

Matérias-primas	Lote nº	Origem	Farmacopeia	Quantidade por 100 g (ou ml, ou unidades)	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data
Enxofre	1409-004-20504	Faguer		6gr	6gr	6gr	M	
Vaselina Liq.	405A2Q011	Vencitlab		50gr	50gr	50gr	M	
Vaselina sólida	35615	Vencitlab		q.b. 44gr	44gr	44gr	M	

Preparação

- Verificação do estado de limpeza do material
- Posagem das matérias-primas
- Envolvimento do enxofre com a vaselina líquida
- Envolvimento da mistura com a vaselina sólida e agitação mecânica
- Rotalagem
-
-

Rubrica do Operador: M

Embalagem

Tipo de embalagem: Recipiente Unguator

Capacidade do recipiente:

Material de embalagem	Nº do lote	Origem
Recipiente Unguator 100gr		

Operador: M

IMP.10.2

FARMÁCIA DO FORUM Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados Página 2 de 3

Prazo de utilização e Condições de conservação

Condições de conservação: Local fresco e seco Operador: M

Prazo de utilização: 30 dias Operador: M

Verificação

ENSAIO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO	Rubrica do Operador
Cor	Amarelo claro	✓	M
Aspecto	Homogéneo	✓	M

Aprovado Rejeitado

Supervisor: M 29/04/16

Nome, morada e telefone do doente

Nome do prescriptor

Anotações

IMP.10.2

FARMÁCIA DO FORUM Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados Página 3 de 3

Cálculo do preço de venda

MATÉRIAS-PRIMAS:	embalagem existente em armazém		preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (€/IVA)		quantidade a usar	factor multiplicativo	valor da matéria-prima utilizada na preparação	
	quantidade adquirida	preço de aquisição (€/IVA)	quantidade unitária	preço				
Enxofre	500gr	19,01€	1gr	0,038€	x 6	x 2,2	= 0,50€	
Vaselina liq.	849gr	5,29€	1gr	0,005€	x 50	x 1,9	= 0,47€	
Vaselina sólida	900gr	6,75€	1gr	0,008€	x 44	x 1,9	= 0,67€	
					x	x	=	
					x	x	=	
							subtotal A	1,64€

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:						
valor referente à quantidade base	forma farmacéutica	quantidade	F (€)	factor multiplicativo	valor	
		100	4,89	x 3	= 14,67€	
valor adicional	Pomada	100	x	x	=	
					subtotal B	

MATERIAL DE EMBALAGEM:					
matéria de embalagem	preço de aquisição (€/IVA)	quantidade	factor multiplicativo	valor	
Unguator 100ml	2,31€	x 1	x 1,2	= 2,77€	
		x	x 1,2	=	
					subtotal C

PREÇO DE VENDA AO PÚBLICO DO MEDICAMENTO MANIPULADO:

(A + B + C) x 1,3 = 24,80€

+ IVA = 1,48

D = 26,20€

DISPOSITIVOS AUXILIARES DE ADMINISTRAÇÃO:

dispositivo	preço unitário	quantidade	valor

E =

PREÇO FINAL: D+E = 26,50€

Operador: M Supervisor: M

Rubrica do Diretor Técnico Data 29/04/16

IMP.10.2

FARMÁCIA DO FORUM

MANIPULADO: ENXOFRE A 6% EM VASELINA

DATA 29/04/2016 **VALIDADE 29/05/2016**

LOTE 50/2016 **PREÇO 26,50€**

UTENTE: [REDACTED]

POSOLOGIA: USO EXTERNO

CONSERVAÇÃO: LOCAL FRESCO E SECO, EM RECIPIENTE BEM FECHADO

DIREÇÃO TÉCNICA DRA. LAURA MARIA DOS SANTOS COELHO

C.C.FORUM COIMBRA, LI 043 – 3044-520 SANTA CLARA COIMBRA – T 239800610

Anexo III - Exemplo de relação resumo de lotes.

RELAÇÃO RESUMO DE LOTES

Farmácia: FARMACIA DO FORUM
Código da Farmácia: 20648

MES: Janeiro
ANO: 2016

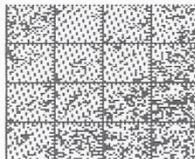
Entidade: Administracao Regional de Saude do Centro, I.P.

Plano Participação: 01 S.N.S.

Tipo	Nº Lote	Nº Receitas	Nº Etiquetas	PVP	Utente	Comp.
10	1	30	57	614,01€	357,96€	256,05€
10	2	30	55	524,79€	269,09€	255,70€
10	3	30	49	353,46€	186,40€	167,06€
10	4	30	57	567,60€	298,06€	269,54€
10	5	30	50	493,50€	258,59€	234,91€
10	6	30	63	566,15€	259,39€	306,76€
10	7	30	59	633,79€	301,67€	332,12€
10	8	30	59	908,53€	394,60€	513,93€
10	9	30	56	594,72€	307,58€	287,14€
10	10	30	59	982,31€	517,91€	464,40€
10	11	30	64	674,62€	309,93€	364,69€
10	12	30	53	481,86€	281,25€	200,61€
10	13	30	55	603,83€	270,74€	333,09€
10	14	30	59	832,14€	429,84€	402,30€
10	15	30	56	526,46€	201,68€	324,78€
10	16	30	50	703,05€	289,90€	413,15€
10	17	30	50	620,55€	278,22€	342,33€
10	18	30	72	586,38€	352,67€	233,71€
10	19	30	52	401,63€	239,52€	162,11€
10	20	30	52	498,99€	319,23€	179,76€
10	21	30	51	761,39€	429,44€	331,95€
10	22	30	56	735,98€	370,19€	365,79€
10	23	30	57	537,46€	305,60€	231,86€
10	24	30	59	608,75€	302,61€	306,14€
10	25	30	49	391,60€	187,45€	204,15€
10	26	30	56	604,23€	303,09€	301,14€
10	27	30	45	852,28€	253,96€	598,32€
10	28	30	57	626,55€	341,94€	284,61€
10	29	4	7	73,76€	35,77€	37,99€
Resumo IVA						
		IVA 6%		17.360,37€	8.654,28€	8.706,09€
Totais:		844	1564	17.360,37€	8.654,28€	8.706,09€

Anexo IV - Exemplo de fatura ao SNS.

Quadruplicado



FACTURA: Série: E006 / Número: 192

Faturação das dispensas de medicamentos no mês 01/2016

Data de Emissão: 01-02-2016 11:05:19

FARMACIA DO FORUM
MARGEM ESTÁVEL UNIP. LDA
Centro Comercial Forum Coimbra
SANTA CLARA
3044-520 SANTA CLARA

Código da Farmácia: 20648

número de contribuinte : 513183671

ENTIDADE: Administracao Regional de Saude do Centro, I.P.

CONTRIB: 503122165

MORADA: Alameda Júlio Henriques
3000-457 COIMBRA

	Quantidade de		TOTAL PVP	TOTAL UTENTE	TOTAL COMP.
	Lotes	Receitas			
Regime Geral	29	844	€	€	€
Doentes Profissionais	1	1	€	€	€
Paramiloidose	1	2	€	€	€
Pensionistas (Decreto Lei N° 118/92)	3	72	€	€	€
Despachos/Portarias (Pensionistas)	1	3	€	€	€
Despachos/Portarias (Regime Geral)	1	18	€	€	€
Manipulados e Produtos Dietéticos	1	12	€	€	€
Produto Controlo Diabetes	1	8	€	€	€
Lote Electrónico (Sem erros de	183	5485	€	€	€
TOTAIS	221	6445	134.499,99€	55.117,06€	79.382,93€
Resumo IVA		TOTAL COMP.	V. de Incidência	Valor de Iva	
IVA 6%		€	€	€	

são:

Total 3º Protocolo : 142,31€

Carimbo da Farmácia UNI

MARGEM ESTÁVEL UNIP. LDA.
N.º 513183671
C.C. Forum Coimbra, Loja 043
3044-520 Coimbra
Farmácia Técnica
Drª Laura Maria dos Santos Coelho

01/02/16 Conferente *Laura Coelho*

NOTIFICAÇÃO DE CESSÃO DE CRÉDITOS

Os créditos da Farmácia sobre o Serviço Nacional de Saúde relativos a participações a que a presente factura se refere, incluindo juros, foram cedidos à Finanfarma - Sociedade de Factoring, S.A., pelo seu valor nominal, nos termos permitidos pelo artigo 577 n° 1 do Código Civil.
Em decorrência, o pagamento das participações deverá ser feito directamente à Finanfarma - Sociedade de Factoring, S.A., pessoa colectiva n° 507 496 345 com sede na Rua Marechal Saldanha, n°. 1, 1249-069 Lisboa, a única entidade com legitimidade para dar quitação aos respectivos créditos.

nYBz-Processado por programa certificado n° 432/IAT

Pág. 1 / 1