



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Adriana Filipa Cortez Ferreira

Relatório de Estágio sobre a orientação da Doutora Ana Maria Patrício Fernandes de Sousa e Monografia intitulada “Doença Celíaca: Gestão e Papel do Farmacêutico” sob orientação do Professor Doutor Luís Miguel Santos Loura, referente à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2023



UNIVERSIDADE D COIMBRA

Adriana Filipa Cortez Ferreira

Relatório de Estágio sobre a orientação da Doutora Ana Maria Patrício Fernandes de Sousa e Monografia intitulada “Doença Celíaca: Gestão e Papel do Farmacêutico” sob orientação do Professor Doutor Luís Miguel Santos Loura, referente à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

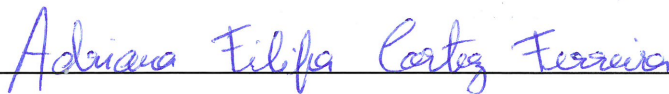
Julho de 2023

Declaração de Autoria

Eu, Adriana Filipa Cortez Ferreira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º. 2018245727, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Doença Celíaca: Gestão e Papel do Farmacêutico” 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, 14 de julho de 2023



(Adriana Filipa Cortez Ferreira)

Agradecimentos

O sonho. O fascínio pelas Ciências Farmacêuticas. Descobri ao longo destes 5 anos uma coragem e força de vontade avassaladoras, que não me permitiram desistir perante as dificuldades, cansaço, noites mal dormidas, frustração e falta de tempo, trabalho. Por todas as lágrimas derramadas, tudo valeu a pena. O sonho, é agora realidade.

Aos meus pais, que me compreendem como ninguém, acreditando em mim quando a força escasseava, pelos meus desabafos, e pelos pratos de comida quente, sempre à minha espera.

À família e toda a vossa compreensão, pelos sacrifícios realizados para nos juntarmos sempre. Esperem por mim primos, agora sim tenho tempo para brincar com vocês.

Aos verdadeiros amigos. Obrigada a TODOS, pela vossa compreensão, esperando sempre por mim, para estarmos juntos apesar do meu cansaço. À Andreia Figueiredo e Mariana Carvalho, pois iniciámos esta aventura juntas, e aos novos amigos, pelas longas tardes/noites de estudo.

Aos meus incríveis colegas de trabalho, pelo esforço realizado para mim, pelos sorrisos com as conquistas e apoio nas derrotas. Obrigada, equipa! Somos fantásticos. Obrigada, Farmácia do Bairro.

À Farmácia Soure, que me integrou calorosamente, pelos ensinamentos generosamente partilhados, à orientadora Dra. Ana Sousa e toda a equipa maravilhosa. Muito obrigada pelas partilhas, partidas e pela amizade. Jamais vos esquecerei.

Ao Professor Doutor Luís Miguel Santos Loura, pela sua dedicação e profissionalismo. Todas as palavras seriam poucas para agradecer todo este percurso. Obrigada por confiar em mim.

A todos os docentes e não docentes da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pelos conhecimentos transmitidos durante o todo o meu percurso académico, profissional, e pessoal que levo comigo para a vida.

A “Ti”, a todos, e a Coimbra. Serei eternamente grata.

“Segue os teus sonhos, eles conhecem o caminho.”

Índice Geral

Agradecimentos.....	3
Índice Geral.....	4
Índice de Imagens e Tabela.....	6
Parte I – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA.....	7
Abreviaturas.....	8
1. Introdução.....	9
2. Análise SWOT.....	10
2.1. <i>Strengths</i> (Pontos Fortes).....	10
2.1.1. Localização da Farmácia.....	10
2.1.2. Serviços Farmacêuticos.....	10
2.1.3. Robot de farmácia <i>Rowa Smart</i> ®.....	11
2.1.4. Projeto <i>KAIZEN</i>	11
2.1.5. Santa Casa da Misericórdia de Soure – Lar Saibreira.....	11
2.2. <i>Weknesses</i> (Pontos Fracos).....	12
2.2.1. Obras de Mobilidade Urbana Sustentável na vila de Soure.....	12
2.3. <i>Opportunities</i> (Oportunidades).....	12
2.3.1. Formações Complementares.....	12
2.3.2. Grupo de Farmácias.....	12
2.3.3. Dispensa de Medicamentos Hospitalares.....	13
2.3.4. Dispensa de Preparações de Uso Veterinário (PUV).....	13
4. <i>Threats</i> (Ameaças).....	13
4.1.1. Alterações de P.V.P.	13
4.1.2. Medicamentos Esgotados.....	14
4.1.3. Venda Medicamentos/Produtos de Saúde e Bem-Estar <i>Online</i>	14
5. Casos Clínicos – Aconselhamento Farmacêutico.....	15
6. Conclusão.....	18
Referências Bibliograficas.....	19
Parte II – DOENÇA CELÍACA: GESTÃO E PAPEL DO FARMACÊUTICO.....	21
Abreviaturas.....	22
Resumo.....	23
Abstract.....	24
1. Introdução.....	25
2. Nota História Breve da Doença Celíaca.....	26
3. Doença Celíaca.....	27
3.1. Sensibilidade, Alergia ao glúten vs Doença Celíaca.....	28
4. Fisiopatologia.....	29
4.1. Fatores Genéticos - Genes HLA.....	29
4.2. Fatores Genéticos - Genes não HLA.....	29
4.3. Fatores Genéticos - Fatores epigenéticos.....	30
4.4. Exposição ao Glúten.....	30
4.5. Permeabilidade intestinal.....	31

4.6. Mecanismo de ação da doença.....	31
5. Diagnóstico	33
5.1. Marcadores Sorológicos	33
5.2. Marcador Genético HLA-DQ	34
5.3. Biópsia Duodenal.....	34
5.4. Biomarcadores.....	36
5.5. Doença Celíaca Refratária	36
6. Epidemiologia e Prevalência da DC.....	38
7. Possíveis Complicações da Doença Celíaca.....	39
8. Tratamentos na DC.....	41
8.1. Dieta Isenta de Glúten (DIG).....	41
8.2. Terapêuticas Experimentais.....	42
9. O papel do farmacêutico na Doença Celíaca.....	47
10. Conclusão	49
Bibliografia.....	50
Anexos	54

Índice de Imagens e Tabela

Figura 1 - Fisiopatologia da doença celíaca. Adaptado de Catassi <i>et al.</i> , 2022.....	32
Figura 2 - Classificação Marsh-Oberhuber. Dano histológico na doença celíaca. Adaptado de Catassi <i>et al.</i> , 2022.	35
Figura 3 - Abordagem de diagnóstico da ESPGHN em celíacos sujeitos a anti-TG2 e estes EMA, evitando biópsia intestinal como primeira abordagem. Adaptado de Houmich, Ben e Admou, 2021	37
Tabela 1 – Desenvolvimento de agentes farmacológicos. Alternativas de tratamento da dieta sem glúten e de prevenção da DC. Adaptado de Fasano e Flaherty, 2017.....	(.....) *

Parte I – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA



Farmácia Soure

Orientadora: Dra. Ana Maria Patrício Fernandes de Sousa

Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

CNP – Código Nacional do Produto

DCI – Denominação Comum Internacional

DGAV – Direção Geral da Agricultura e Veterinária

MNSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MNSRM-EF – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de venda exclusiva em Farmácia

P.V.P. – Preço de Venda ao Público

PUV – Preparações de Uso Veterinário

SPDM – Serviço de preparação de medicação

SWOT – Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats

I. Introdução

Desde 1449, os boticários exerciam a preparação oficial de medicamentos ou substâncias medicamentosas, nas farmácias de oficina. A atividade farmacêutica progrediu, surgindo o farmacêutico, centrado no cidadão, e nos serviços de apoio à comunidade, a Farmácia Comunitária.⁽¹⁾ As farmácias são, em muitos locais, a estrutura de saúde mais próxima da comunidade quer pela acessibilidade, confiança na prestação de cuidados, evitando deslocações a outras unidades de saúde, custos e recursos, resolvendo problemas, através do aconselhamento e/ou dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) ou venda exclusiva em farmácia (MNSRM-EF).

O farmacêutico, agente de saúde pública, desempenha atividades, como gestão, otimização, revisão da terapêutica, administração de medicamentos, determinação de parâmetros, identificação de pessoas de risco, promoção de estilos de vida saudáveis, e literacia em saúde. Não obstante, do foco no utente, o farmacêutico é especialista do medicamento, fulcral na promoção do uso responsável e racional do medicamento e promoção da adesão à terapêutica.⁽¹⁾ Desde 2007, a contribuição para Saúde Pública é realizada também através da vacinação e preservação do ambiente através de programas de gestão de resíduos.⁽¹⁾ A atividade farmacêutica deve sempre garantir uma intervenção de excelência, visando informação atualizada, clara, segura e efetiva.

O Estágio Curricular, está inserido no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. O estágio estabelece a “ponte” entre o conhecimento técnico-científico desenvolvido ao longo do percurso académico e mercado de trabalho, promovendo novas ferramentas, e maior capacidade de resposta, à comunidade, no exercício da profissão.⁽²⁾

O estágio curricular abordado no presente relatório, decorreu na Farmácia Soure, R. São João de Deus 26, com início a 13 de janeiro e término a 31 de maio de 2023, num total de 837 horas, sob orientação de Dra. Ana Maria Patrício Fernandes de Sousa e colaboração excepcional da equipa. A proposta para estágio passou pelo facto de estar localizada numa vila, com uma realidade e necessidades diferentes de uma farmácia localizada em cidade. Durante o estágio foi possível participar na aquisição de medicamentos, rececionar e armazenar encomendas, gestão de *stocks*, *robot*, validades e devoluções, atendimento ao público, conferência de receituário, entre outras.

2. Análise SWOT

O presente relatório segue a estrutura de uma análise SWOT (*Strengths*, *Weaknesses*, *Opportunities*, *Threats*), em português, (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades, Ameaças), identificando os pontos pertinentes ao longo do estágio curricular realizado.

2.1. *Strengths* (Pontos Fortes)

2.1.1. Localização da Farmácia

A Farmácia Soure localiza-se no centro da vila de Soure, na Rua São João de Deus, nº26, beneficiando da proximidade com restaurantes, pastelarias, hipermercados, mercado e feira de Soure, parques públicos. Perto da farmácia juntam-se unidades de saúde como, análises Clínicas, clínica dentária, clínica veterinária, Gabinete de Fisioterapia, APPACDM de Soure, Santa Casa da Misericórdia de Soure – Lar Saibreira e Creche, e Centro de Saúde. A farmácia possui excelente localização, sendo uma referência para os utentes em cuidados de saúde primários e serviços. A farmácia abrange utentes da vila quer de aldeias remotas, assim como crianças, adultos, mas principalmente utentes idosos. Os utentes que frequentam a farmácia são maioritariamente cidadãos que vivem no campo, de faixa etária elevada, com poder de compra reduzido, e por vezes com pouco conhecimento de literacia em saúde, assumindo o farmacêutico um papel fundamental na educação em saúde. Existem cada vez mais utentes estrangeiros que escolheram a vila para morar, exigindo o conhecimento de outros idiomas.

2.1.2. Serviços Farmacêuticos

Os serviços farmacêuticos disponibilizados, servem a comunidade nas suas necessidades, auxiliando na ligação de proximidade e confiança farmacêutico-utente. Na farmácia Soure os serviços disponibilizados são determinação do peso e altura, medição de pressão arterial, pesagem de bebés, medição de parâmetros bioquímicos (colesterol total, glicémia), administração de injetáveis e vacinas, serviço de preparação de medicação (SPDM), e consultas de nutrição, podologia e rastreios auditivos. Num universo de utentes de idade elevada é importante a realização de serviços rastreando possíveis problemas de saúde, assim como o serviço de preparação de medicação (SPDM) assume grande relevância. Através da administração de injetáveis, o acesso torna-se facilitado pelo horário alargado, comparativamente aos Centros de Saúde. Durante o estágio, procedi à realização dos serviços, estabelecendo uma relação de empatia e confiança com o utente, gerindo condições de saúde, aconselhando estilos de vida saudáveis.

2.1.3. Robot de farmácia RowaSmart®

A implementação do sistema automatizado *RowaSmart®*, contribui para otimização do espaço, dinâmica de armazenamento e dispensa de medicamentos. A farmácia Soure dispõe de espaço dedicado ao atendimento, lineares, e no piso acima, área pessoal, *backoffice*, armazenamento de medicamentos e robot. Resumidamente, o *robot* permite a organização espacial dos medicamentos em prateleiras profundas, de diversas alturas, por algoritmos. O medicamento entra no *robot* pelo QRCode/CNP de cada embalagem, sendo verificado em cada embalagem o tamanho, peso, quantidade, *stock* e validade. Posteriormente, são dispensadas através do sistema Sifarma®, e o *robot* realiza a procura, identifica e transporta para as saídas “escorrega” chegando o medicamento aos balcões de atendimento. O procedimento facilita a receção e armazenamento dos medicamentos, melhora rapidez no atendimento, e permite maior ligação com utente. O *Robot* permite um armazenamento organizado, diminuição de erros de *stock*, validades, frequência de realização de inventários, funcionando também como prevenção de roubos.

Como desvantagens, o investimento é elevado, existe maior despesa elétrica, é fulcral o cumprimento de orientações fornecidas evitando acidentes na câmara do *robot*. No atendimento acaba por não ser possível saber a cor, formato de determinada embalagem, descritas pelos utentes, aumentando tempo de espera. No entanto, o robot é um excelente auxiliador do farmacêutico no exercício das suas funções.

2.1.4. Projeto KAIZEN

O projeto *Kaizen*, da Glint® é uma ferramenta de melhoria contínua implementado na farmácia Soure, com intuito de intervir em fatores como eficiência operacional, gestão económica, de recursos humanos, gestão comercial e *marketing*, com acompanhamento periódico especializado.⁽³⁾ O projeto fornece ferramentas de monitorização da farmácia, otimização, planeamento de atividades, rentabilidade e eficiência mediante os objetivos estratégicos da farmácia e sua equipa.⁽³⁾ A normalização de diversos protocolos na farmácia é fundamental para o bom funcionamento da equipa, realizando reuniões diárias de atualização de informação contribuindo para uma organização de excelência e minimização de erros.

2.1.5. Santa Casa da Misericórdia de Soure – Lar Saibreira

A Santa Casa da Misericórdia de Soure, é uma instituição de prestação de cuidados, a idosos pelo Centro de Dia e Lar, e crianças da creche. A farmácia Soure, está sempre disponível para dispensar a medicação necessária e muitas vezes urgente, aos utentes do Lar. Os medicamentos são dispensados e identificados com o nome de cada utente, modo de

administração, através do sistema de etiquetagem pelo Sifarma[®], facilitando o trabalho dos seus cuidadores e evitando trocas de medicação.

2.2. Weaknesses (Pontos Fracos)

2.2.1. Obras de Mobilidade Urbana Sustentável na vila de Soure

O município de Soure, iniciou um projeto de mobilidade, requalificando acessos e ligações pedonais, estacionamento públicos, e promovendo de transportes públicos e bicicletas, mais sustentáveis. Com o início das obras, o fluxo rodoviário do centro da vila foi afetado, com constantes desvios/restrições, causando transtorno aos habitantes. A confusão para quem se deslocava ao centro da vila era notória pelo ruído, poeira, passeios e estradas cortadas, apesar de sinalizados. Na frente da Farmácia Soure, o passeio ficou destruído, sendo necessário abrir a porta lateral da farmácia ao público, sinalizar e explicar aos utentes como proceder para entrarem. No interior da farmácia, o ruído sonoro não permitia uma boa comunicação, que juntado à poeira (não esquecendo que o público-alvo são idosos), levou a que os utentes se afastassem do centro da vila, prejudicial ao movimento normal de clientes. Na farmácia Soure tudo foi realizado para receber os utentes de forma segura atendendo as suas necessidades.

2.3. Oportunities (Oportunidades)

2.3.1. Formações Complementares

As formações assistidas foram relevantes pelo conhecimento adquirido quer na apresentação de novos produtos, tendências de mercado, evoluções na área da saúde. As formações são dotadas de novas ferramentas a utilizar para um excelente aconselhamento farmacêutico. Uma formação científica contínua é fundamental para um farmacêutico de excelência. As formações assistidas foram (Spidifen[®]) – Zambom Produtos Farmacêuticos, Lda., a Gama Boiron pelos Laboratórios Boiron, S.L, Curaprox[®], suplementação PharmaNord[®], Cosmética Activa (CeraVe[®], La Roche Posay[®], Anthelios[®], Vichy[®]) e Thèa[®] ocular.

2.3.2. Grupo de Farmácias

A farmácia Soure está inserida num grupo de 9 farmácias. A gestão pela pequena distribuidora interna de farmácias, a VM Unipessoal Lda., permite aquisição de maiores quantidades de medicamentos, produtos de bem-estar e saúde, dispositivos médicos, assente numa melhor base negocial obtendo preços competitivos com outros praticados no mercado da concorrência. É muito importante realizar uma boa gestão de stocks, bem como margens de

lucro à farmácia mantendo preços atrativos aos consumidores que sejam leais ao mercado da concorrência e vantajosos à gestão da farmácia.

2.3.3. Dispensa de Medicamentos Hospitalares

O serviço de dispensa de medicamentos hospitalares garante maior acessibilidade ao medicamento e cumprimento da terapêutica. A farmácia Soure é intermediária entre o hospital e o utente, que não precisa de se deslocar ao hospital para obter medicação. Após a chegada do medicamento à Farmácia, este é devidamente armazenado e o utente é comunicado sobre a disponibilidade do medicamento na farmácia. A dispensa é realizada através do programa Sifarma®, onde constam informações sobre o utente, hospital, responsável pela dispensa, medicamento a ser dispensado (nome, dosagem, quantidade, lote, validade) e dados do farmacêutico responsável pela dispensa. Este processo foi por mim realizado no estágio.

2.3.4. Dispensa de Preparações de Uso Veterinário (PUV)

A Farmácia Soure permitiu maior contacto com PUV's, sendo uma zona rural. A procura por aconselhamento veterinário, permitiu conjugar os conhecimentos adquiridos sobre saúde animal. A aquisição de desparasitantes internos e externos, métodos contraceptivos, vacinas, suplementos alimentares, são comuns. A população, em zona rural, possui animais de estimação e para criação, com veterinários que se deslocam às aldeias. Muitas das PUV necessitam de receita veterinária estando sob alçada da Direção Geral da Agricultura e Veterinária (DGAV). Apesar da legislação proibitiva no acesso a certos PUV, são frequentes os pedidos de paracetamol para gatos, pó antibiótico para galinhas, porcos, vacinas para coelhos, e injetáveis como ferro, ocitocina, em animais como ovelhas, cabras, vacas. É urgente consciencializar a população da perigosidade do uso dos produtos, quer seja, pela má administração, falta de assepsia, dose incorreta, falta de diagnóstico assertivo pelo veterinário. Nos humanos, pode ser tóxico a ingestão de metabolitos dos produtos, através da carne dos animais e consequente produção agrícola pela contaminação dos solos com o estrume. É uma oportunidade para o farmacêutico, agente de saúde pública, intervir na educação na população, explicando os riscos envolvidos, uma vez que a literacia em saúde animal é ainda escassa.

4. Threats (Ameaças)

4.1.1. Alterações de P.V.P.

As alterações de P.V.P. em MSRM são comuns, estando implícitos diversos fatores. No entanto, com o aumento da inflação provocada pela crise energética e atual conjuntura de

instabilidade económica mundial, o custo dos medicamentos e produtos de saúde e bem-estar, sofreram aumentos, conseqüentemente refletidos nos preços de venda ao público (P.V.P)'s. Na receção, foram verificados os P.V.P., não colocando no robot os medicamentos com P.V.P. novo garantindo o escoamento dos de P.V.P. anterior, uma vez que o robot não possui capacidade de distinção. O objetivo é evitar a dispensa de medicamentos com P.V.P's cujo valor no sistema não corresponde à embalagem. As alterações de P.V.P. são acompanhadas por vezes, de prazos para escoar medicamentos de P.V.P anterior, o que pode resultar em perda monetária para a farmácia. É importante informar os utentes, pois estas mudanças, refletem-se na comparticipação dos medicamentos, logo no custo final dos mesmos.

4.1.2. Medicamentos Esgotados

Medicamentos esgotados são encomendados aos armazenistas, mas não enviados à farmácia, sendo alguns rateados (quantidades mínimas fornecidas semanalmente). Um medicamento pode estar esgotado por rutura de *stock*, descontinuado pelo laboratório titular de autorização de introdução no mercado (AIM), entre outros. A gestão entre o utente e farmácia, é um desafio complexo, pois o utente necessita do medicamento e a farmácia não consegue satisfazer a necessidade. O utente opta por aguardar que o medicamento retorne ao mercado, pode mudar de laboratório (em alguns casos, indutor de erros na administração, especialmente em idosos) ou falar com médico de família, quando não há alternativa no mercado. O papel do farmacêutico é crucial para impedir a interrupção da terapêutica. Existindo alternativas, as necessidades devem ser colmatadas. É necessário esclarecer o utente, de forma clara e transparente. A situação é frustrante para o utente sem acesso à medicação habitual, e à farmácia, por não conseguir suprir a sua necessidade e descontentamento.

4.1.3. Venda Medicamentos/Produtos de Saúde e Bem-Estar Online

A cedência de MNSRM é possível noutros espaços que não em farmácias comunitárias.⁽⁴⁾ No mercado *online*, é difícil combater irregularidades, onde os P.V.P's podem ser vertiginosamente baixos, sendo desleais no mercado regulamentado da concorrência, encontrando-se disponível qualquer produto sem controlo de qualidade, segurança ou fiscalização. O aconselhamento farmacêutico é descartado. O mercado *online* mantém disponíveis produtos sem legislação de segurança, como normas de armazenamento, inconformidades na formulação, incompatibilidade de ingredientes, continuando de fácil acesso ao utente. Para as farmácias, os P.V.P's praticados *online*, são um desafio, bem como explicar aos utentes que produtos vendidos *online*, podem não ser seguros. Uma das preocupações da Farmácia Soure, é manter os seus preços competitivos, justos e atrativos aos utentes.

5. Casos Clínicos – Aconselhamento Farmacêutico

Caso Clínico 1

Utente masculino, com cerca de 25 anos, dirigiu-se à farmácia para aliviar nariz entupido, indicando que é intolerante ao glúten e preferia evitar comprimidos. Pelas questões realizadas, o utente há 3 dias que sentia dores de cabeça, espirrava e o nariz começou a ficar congestionado. Referiu tosse irritativa ligeira que o incomodava para dormir. Questionei o utente sobre outras doenças, medicação habitual e sintomas como dificuldade em respirar, febre, suores noturnos, tosse com sangue ao qual foram as respostas negativas. Seguindo a indicação farmacêutica foram recomendados MNSRM sem glúten na lista de excipientes.⁽⁵⁾ O Griponal[®], comprimidos efervescentes, cujas substâncias ativas são o paracetamol 500mg (ação analgésica e antipirética) para as dores de cabeça, e a clorofeniramina 4mg, (anti-histamínico de primeira geração, agonista competitivo dos recetores histamínicos H1) aliviando os sintomas de congestão nasal, tomando 1 comprimido de 8 em 8h.⁽⁶⁾ Para o alívio rápido da congestão nasal, aconselhei Rinerge[®] 0,5mg/ml de cloridrato de oximetazolina (descongestionante), na posologia de 2 ou 3 nebulizações, em cada narina, duas vezes por dia (de manhã e à noite).^(7,8) Rinerge[®] não deve ser utilizado em períodos superiores a 3-5 dias, devido ao seu efeito “rebound”⁽⁷⁾. Aconselhei Grintuss[®] que atua na tosse seca e produtiva pelo seu mecanismo de ação mecânico protetor, com mel, grindélia, tanchagem, helicriso (Poliresin[®]), na posologia de uma colher de sopa 4 vezes por dia.^(9,10) Como medidas não farmacológicas recomendei ingestão de água, chás para hidratação e amolecer as secreções facilitando a sua expulsão, evitar locais com ar poluído ou muito seco, humidificar o ar, não se expor ao frio, descansar com a almofada elevada para aliviar a tosse noturna, inalações com soluções de água do mar, evitar assoar o nariz com muita força e descansar.⁽⁹⁾

Caso Clínico 2

Utente feminina, com cerca de 55 anos, pediu ajuda para acalmar o rosto sensível. A utente queixou-se de rubor, sensação de queimadura em algumas zonas do rosto, desconforto cutâneo, e desidratação tendo vindo a piorar há uma semana. Lava o rosto com sabão azul, não faz nenhum hidratante há algum tempo, e iniciou cetirizina à noite. As perguntas por mim colocadas incidiram na possível alteração na alimentação, medicação, ou hábitos de rotina como higiene, tendo sido descartadas. Perguntei se existiu algum diagnóstico de doença de pele, o qual não se recorda. Perante os sintomas, aconselhei Tolérance Loção de Limpeza gelificada para limpeza do rosto com compressa de tecido não tecido e creme Avène Tolérance Control,

2 vezes por dia, indicados na pele hipersensível, reativa, intolerante, aliviando a sensação de calor, repuxar, reparando a barreira cutânea.⁽¹¹⁾ A sua formulação não contém perfumes nem conservantes e possui tecnologia Cosmética Estéril® protegendo a fórmula do ar exterior.⁽¹¹⁾ Aconselhei protetor solar de fotoproteção elevada (FPS 50+). Como medidas não farmacológicas aconselhei a lavagem do rosto com produtos emolientes suaves (sem sabão), banhos rápidos de água tépida, enxaguar o rosto com movimentos suaves, evitar coçar a pele, limitar o uso de maquiagem mesmo adequada a peles intolerantes, evitar grandes diferenças de temperatura, evitar exposição direta ao sol, humidificar o ambiente, e evitar alimentos potencialmente alergénios (ovo, amendoim, marisco, chocolate, leite).

Caso Clínico 3

Utente feminina, com 45 anos, queixa-se de prurido e ardor na zona vulvar pedindo um antibiótico para infeção urinária. No decorrer do atendimento questionei a utente se tinha corrimento vaginal anormal (com cheiro, cor) ao qual responde que é esbranquiçado, espesso, mas sem odor.⁽¹²⁾ Questionei se tem urgência de micção e se quando urina sente ardor, o qual respondeu negativamente, assim como às questões de dor abdominal inferior, febre, ou caso de infeção urinária recorrente. A utente apenas faz medicação habitual, e recorda que esteve numa casa de banho pública. Perante os sintomas seguiu-se indicação farmacêutica, suspeitando de um caso de candidíase vaginal. Recomendei o GynoPevaryl® Combipak (econazol), 10mg/g + óvulo 150mg, um agente anti-infecioso, que deve ser aplicado após lavagem das mãos, introduzindo 1 óvulo na vagina profundamente ao deitar na posição horizontal e aplicar uma camada fina de creme na região vulvar à noite durante 3 dias.⁽¹²⁾ Aconselhei a lavagem da zona vulvar com um gel íntimo calmante, como o Germinsdin Calm®, o qual a senhora já utilizava. Por fim, referi algumas medidas não farmacológicas como após ida à casa de banho limpar sempre de frente para trás, trocar frequentemente tampões ou pensos higiénicos, manter a área genital limpa e seca com produtos de pH adequado, uso do preservativo para não disseminar possível infeção, utilizar roupa íntima de algodão, evitar roupas demasiado justas. Referenciar que deve consultar um médico caso os sintomas persistam ou agravem, não existindo qualquer melhora em 3 a 5 dias.⁽¹²⁾

Caso Clínico 4

Utente feminina com cerca de 60 anos, dirigiu-se à farmácia para comprar a medicação habitual. A medicação é atorvastatina 20mg (estatina-antidislipidémico) lid, e Synjardy® [metformina 1000mg (biguanida) + empaglifozina 50mg - (inibidor do cotransportador do sódio-glicose 2 (SGLT2)], 2id⁽¹³⁾ e gliclazida 30mg (sulfonilureia), lid.⁽¹⁴⁾ Em conversa com a utente,

queixou-se de dores de cabeça, cansaço, náuseas, tremores e alguma confusão, sentindo-se melhor após comer. Questionei se tem ido ao médico regularmente, realizado análises, se faz medição da pressão arterial sugerindo medir na farmácia assim como medição da glicemia respondendo positivamente, e dizendo que tem tido “os diabetes baixos”. Durante o atendimento, a utente referiu que a médica lhe prescreveu um medicamento novo. Pelas guias de tratamento, observei a prescrição de um novo antidiabético, Galvus® 50 mg [vildagliptina - inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4)]⁽¹⁵⁾. Questionei a utente, se sabia o porquê da prescrição do medicamento, ao qual me responde que não. As sulfonilureias são conhecidas por poder causar hipoglicemia, logo doentes tratados com vildagliptina em associação com uma sulfonilureia podem estar em risco para hipoglicemia.⁽¹⁶⁾ Uma vez que a utente se mostrou confusa com a toma dos medicamentos, poderíamos estar perante uma situação de sobredosagem.⁽¹⁶⁾ Preocupada, decidi contactar a médica de família que gentilmente explicou que a vildagliptina 50mg seria em substituição da glicazida 30mg. Após explicar à utente, procedeu-se à correção da medicação. Dias mais tarde, depois de falar com a sua médica, a utente voltou à farmácia, agradecendo o cuidado prestado, sem apresentar sintomas.

Caso Clínico 5

Utente feminina, 66 anos, dirigiu-se à farmácia para adquirir medicação habitual: levotiroxina 50mcg (hormonas da tiroide), pantoprazol 20mg (inibidor da bomba de prótons - IBP), mexazolam 1mg (benzodiazepina), carbonato de cálcio 1000mg + colecalciferol 880 U.I (medicamentos que atuam no osso e no metabolismo do cálcio), latanoprost (glaucoma, análogos das prostaglandinas). Utente não quer tomar atorvastatina 20mg (estatina-antidislipídico), prescrito pela médica após várias tentativas na terapêutica preferindo produtos naturais e dieta, pois se sente “indigesta” com medicamentos “químicos”. As queixas foram fadiga, alterações de humor, agitação, problemas gastrointestinais, alegando que os medicamentos não lhe fazem efeito e que se sente melhor sem os tomar. Tentando perceber rotinas diárias e alimentação, a utente referiu que ao pequeno-almoço tomava chá diariamente. Os chás eram chá verde (estimulante), que a poderia deixar mais inquieta, e chá de Erva de São João (*Hypericum perforatum*). Para além das imensas alterações induzidas pelo (*Hypericum perforatum*), há interações com a atorvastatina e levotiroxina, pela indução do CYP3A4, aumentando a velocidade de eliminação da atorvastatina, diminuindo concentração plasmática e efeito terapêutico.^(17,18,19) Também pode elevar a depuração hepática da levotiroxina, diminuindo a sua concentração sérica.⁽¹⁷⁾ Após explicar à utente a relação do chá com a sua sintomatologia, a utente decidiu trocar de chás matinais e aderiu à terapêutica com a estatina. Aconselhei a utente a reportar o caso à médica de família.

6. Conclusão

O estágio curricular permitiu a aplicação dos conhecimentos aprendidos ao longo do percurso académico, adaptando-os ao contexto do mercado de trabalho, cada vez mais exigente. A aplicação dos conhecimentos teóricos é necessária para o desenvolvimento da profissão, transformando a teoria em situações reais, aplicadas diariamente, dotando de mais capacidades e ferramentas quer seja com os medicamentos quer seja com maiores capacidades sociais.

A experiência consciencializa o farmacêutico da sua real necessidade no sistema de saúde, a sua importância, sendo necessário uma formação e atualização contínua de forma garantindo a melhor prestação de cuidados em saúde possível à comunidade. Após o fim do estágio, senti um crescimento enorme, “uma abertura de novos horizontes”, uma vez que pude contactar com uma farmácia de aldeia, com necessidades diferenciadas de uma farmácia de cidade, onde me encontro a trabalhar. Sinto-me realizada e nada mais me apraz escrever o quão agradecida me sinto em relação a toda a equipa da Farmácia Soure que me acolheu calorosamente, fazendo-me sentir parte da equipa, sempre com boa disposição, permitindo o meu crescimento enquanto profissional, e enquanto pessoa. Um agradecimento à Farmácia do Bairro onde me encontro a trabalhar, aos meus colegas e amigos, que me apoiaram em toda esta aventura de maior aprendizagem enquanto profissional e futura farmacêutica, com muito orgulho.

Obrigada.

Referências Bibliográficas

- ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Farmácia Comunitária** atual. 2023. [Consult. 12 abr. 2023]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
- UNIVERSIDADE DE COIMBRA - **Plano de Estudos - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas** atual. 2023. [Consult. 12 abr. 2023]. Disponível em: https://apps.uc.pt/courses/PT/programme/I172/20232024?id_branch=21781#branch-2178
- GLINTT. KAIZEN - **Serviço de Consultoria e Gestão em Farmácias** atual. 2023. [Consult. 26 mai. 2023]. Disponível em: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/BusinessConsulting/Paginas/CGF.aspx>
- Decreto-Lei n. 134/2005 de 16 de Agosto do Ministério da Saúde. Diário da República: No 156/2005, série I-A de 2005-08-16, (05- 4763–4765. [Consult. 2 jun. 2023]. Disponível em: www.dre.pt
- ASSOCIAÇÃO NACIONAL DAS FARMÁCIAS - **Indicação Farmacêutica Constipação - Fluxograma de Indicação Farmacêutica DSF_30.08.2018**, atual. 2018.
- INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento Griponal®** atual. 2023. [Consult. 16 mai. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml;jsessionid=A5EH7sFiHVU93ji20hfBtrJB38NXfiDWSHJvjw46.fo2>
- FARMÁCIA DISTRIBUIÇÃO - **Congestão Nasal - Protocolo de Indicação Farmacêutica. Revista Farmácia Portuguesa. 336:2020).**
- INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento Rinerge®** atual. 2023. [Consult. 16 mai. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml;jsessionid=A5EH7sFiHVU93ji20hfBtrJB38NXfiDWSHJvjw46.fo2>
- ASSOCIAÇÃO NACIONAL DAS FARMÁCIAS - **Indicação Farmacêutica Tosse - Fluxograma de Indicação Farmacêutica DSF_01.10.2018**, atual. 2018.
- ABOCA - **Grintuss® Xarope** atual. 2023. [Consult. 16 mai. 2023]. Disponível em: <https://www.grintuss.pt/grintuss/grintuss-adult-xarope>.
- AVÈNE - **Gama Avène Tolérance** atual. 2023. [Consult. 16 mai. 2023]. Disponível em: <https://www.eau-thermale-avene.pt/gama/tolerancia>
- ASSOCIAÇÃO NACIONAL DAS FARMÁCIAS - **Indicação Farmacêutica Candidíase Vaginal - Fluxograma de Indicação Farmacêutica DSF_01.10.2018**, atual. 2023.

INFARMED - **Resumo das características do medicamento Sinjardy® 5/1000** atual. 2023. [Consult. 2 jun. 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/synjardy-epar-product-information_pt.pdf

INFARMED - **Resumo das características do medicamento Diamicron LM® 30mg** atual. 2023. [Consult. 2 jun. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml;jsessionid=A5EH7sFiHVU93ji20hfBtrJB38NXfiDWSHJvjw46.fo2>

INFARMED - **Resumo das características do medicamento Galvus® 50mg** [Consult. 2 jun. 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/galvus-epar-product-information_pt.pdf

DIREÇÃO GERAL DA SAÚDE - **Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus Tipo 2 no Adulto** - Norma 052/2011

OBSERVATÓRIO DE INTERAÇÕES PLANTA-MEDICAMENTO - FFUC - **Base de dados de interações** atual. 2023. [Consult. 2 jun. 2023]. Disponível em: http://www.oipm.uc.pt/interacoes/index.php?target=list&search=plantas&start_at=20

INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento Eutirox®** atual. 2023. [Consult. 2 jun. 2023]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml;jsessionid=A5EH7sFiHVU93ji20hfBtrJB38NXfiDWSHJvjw46.fo2>

INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento Zarator®** atual. 2023. [Consult. 2 jun. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml;jsessionid=A5EH7sFiHVU93ji20hfBtrJB38NXfiDWSHJvjw46.fo2>

Parte II – DOENÇA CELÍACA: GESTÃO E PAPEL DO FARMACÊUTICO

“Todas as doenças começam no intestino”

Hipócrates

“O homem vive para a ciência, bem como para o pão”

William James

Abreviaturas

DC – Doença Celíaca

DIG – Dieta Isenta de Glúten

DMO – Densidade mineral óssea

ESPGHAN – Sociedade Europeia de Gastroenterologia e Nutrição Pediátrica

GI – Gastrointestinal

HLA – Antígeno Leucocitário Humano

IMC – Índice de Massa Corporal

MHC – Complexo Major de Histocompatibilidade

TG2 – Transglutaminase 2 tecidual

Resumo

A Doença Celíaca (DC) é uma enteropatia sistêmica, autoimune, mediada pelo sistema imunitário e despoletada pela resposta inflamatória pela ingestão das proteínas do glúten em indivíduos geneticamente suscetíveis.

A prevalência mundial na população é cerca de 1%, tendo sido observado o seu aumento ao longo dos anos, globalmente. A apresentação clínica da DC é altamente variável incluindo sintomas gastrointestinais, manifestações extraintestinais e casos subclínicos. A doença está associada ao risco de numerosas complicações. O diagnóstico requer sorologia positiva de anticorpos antitransglutaminase 2 tecidular (anti-TG2), presença de genótipo HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 e atrofia das vilosidades em biópsia duodenal. O único tratamento é a dieta isenta de glúten (DIG), excluindo alimentos contendo glúten. Apesar de eficaz, esta abordagem possui limitações como má absorção de nutrientes, redução de qualidade de vida, elevada carga psicossocial e contaminação cruzada, não contribuindo na remissão da doença. Consequentemente, observa-se um crescente interesse na regulamentação de produtos alimentares sem glúten, assim como interesse na compreensão da fisiopatologia da doença e desenvolvimento de novas terapêuticas farmacológicas. O farmacêutico assume um papel preponderante na adesão da terapêutica, na identificação de medicamentos contendo glúten, assim como em diversas áreas de investigação e novas metodologias, que conduzam a novas terapias farmacológicas eficazes.

Palavras-Chave: Auto-imune, Doença Celíaca, Glúten, Farmacêutico, Terapia.

Abstract

Celiac Disease (CD) is a systemic, immune-mediated enteropathy triggered by gluten ingestion in genetically susceptible individuals.

The worldwide prevalence in the population is around 1%, and its increase has been observed throughout the years. The clinical presentation of CD is highly variable including gastrointestinal symptoms, extraintestinal manifestations and subclinical cases. The disease is associated with the risk of numerous complications. Diagnosis requires positive serology of anti-tissue transglutaminase 2 antibodies (anti-TG2), presence of HLA-DQ2 or HLA-DQ8 genotype, and villous atrophy on duodenal biopsy. The only treatment is the gluten-free diet (GID), excluding gluten-containing foods. Although effective, it has limitations such as malabsorption of nutrients, reduced quality of life, high psychosocial burden and cross-contamination, not contributing to disease remission. Consequently, there is a growing interest in the regulation of gluten-free food products, as well as an interest in understanding the pathophysiology of the disease and the development of new pharmacological therapies. The pharmacist assumes a preponderant role in the adherence to therapy, in the identification of medicines containing gluten, as well as in several areas of investigation and new methodologies, which lead to new effective pharmacological therapies.

Keyword: Autoimmune, Coeliac Disease, Gluten, Pharmaceutical, Therapeutics.

I. Introdução

O glúten na dieta é uma temática de grande interesse no universo das intolerâncias alimentares.

A doença celíaca (DC) é uma enteropatia mediada por células T, que danificam o intestino delgado, impedindo a adequada absorção de nutrientes, cuja causa é a ingestão dos principais fragmentos proteicos de cereais como o trigo, centeio e cevada, em indivíduos geneticamente suscetíveis. O glúten é o responsável ambiental pelo despoletar da doença, estando presente no trigo, centeio e cevada (Catassi *et al.*, 2022).

Os sintomas clínicos são variados, desde gastrointestinais a extraintestinais, afetando cerca de 1% da população mundial (Laurikka *et al.*, 2022).

Estando a fisiopatologia da DC ainda não totalmente desvendada, numerosas pesquisas destinadas à sua melhor compreensão contribuíram para novas ferramentas de diagnóstico, anteriormente focado em biópsias duodenais, evoluindo para tecnologia sorológica, genética, mais simples e específicos.

O objetivo desta monografia foca-se em entender o que é a doença celíaca diferenciando-a de outras intolerâncias alimentares, conhecer a sua fisiopatologia, diagnóstico, terapêutica atual, bem como identificar possíveis terapias farmacológicas ou alternativas preventivas já realizadas ou ainda em decurso, que permitam a identificação de novos caminhos a seguir no tratamento da DC. O farmacêutico pode desempenhar um papel fundamental na literacia da doença na comunidade celíaca, na adesão à terapêutica atual, na identificação de medicamentos e suplementos contendo glúten assim como na investigação de novas terapias farmacológicas eficazes devido ao seu elevado conhecimento e desenvolvimento tecnológico.

2. Nota História Breve da Doença Celíaca

Na região do Sudoeste asiático designada por “Crescente Fértil” (Turquia, Líbano, Síria e Palestina) iniciou-se o cultivo de grãos como defesa às alterações climáticas, mudando o estilo de vida nómada (Makharia *et al.*, 2022a).

Com a revolução agrícola, há cerca de 10000 atrás, o trigo tornou-se um bem precioso, sinónimo de riqueza (Fasano e Flaherty, 2017). O trigo possui mais de 150000 genes, tendo os seus grãos evoluindo ao longo do tempo. Há cerca de 2000 anos, Areteu da Capadócia, um dos primeiros médicos gregos, relatou sintomas compatíveis com a DC atual, pensando-se ser o primeiro registo de um caso de DC. Apenas na década de 1880, o médico britânico Gee descreveu a doença como “síndrome de má absorção desencadeada por alimentos não identificados”, afetando todas as idades, tendencialmente crianças entre 1 e 5 anos. As crianças tratadas por Gee eram sujeitas a uma dieta quase exclusiva de bananas durante 3 a 6 meses (Fasano e Flaherty, 2017). É de salientar que o termo “celíaco” surgiu numa publicação de Gee em 1888 (Moscoso e Quera, 2015). Em 1920, um pediatra de Nova Iorque, Haas, desenvolveu uma dieta orientadora até 1950, com estudo dietético rigoroso e documentava o glúten como responsável dietético pela DC, ditando assim a DIG como tratamento. Na 2ª Guerra Mundial o consumo de trigo diminuiu, mas com o regresso das rotas de trigo após o fim do conflito, as taxas de doença celíaca voltaram aos valores anteriores. O glúten foi identificado, mas, no entanto, a fisiopatologia, diagnóstico e qual o melhor tratamento, estavam ainda por identificar.

3. Doença Celíaca

O termo “glúten” descreve um conjunto de proteínas do trigo, indigeríveis pelas enzimas do trato gastrointestinal, mas toleráveis e eliminadas em segurança na maioria dos indivíduos (Fasano e Flaherty, 2017). O glúten é encontrado no trigo (espécies kamut, espelta, triticale), centeio, cevada e derivados (cuscuz, seitan) (Catassi *et al.*, 2022).

No séc. XIX, a DC foi descrita por Gee e Herter, como um transtorno gastrointestinal infantil, caracterizado por síndrome de má absorção, com diarreia crónica, perda de peso e défice no crescimento (Makharia *et al.*, 2022a). Atualmente, a DC é vista como uma enteropatia crónica, com manifestações clínicas variadas, afetando indivíduos geneticamente suscetíveis.

Os indivíduos afetados pela DC desencadeiam uma reação autoimune, pelo contacto com o glúten, com consequências em órgãos/sistemas, destruindo vilosidades intestinais cruciais na absorção de nutrientes. Devido à produção de anticorpos e libertação de citocinas, as vilosidades intestinais vão travando uma batalha implicando o seu achatamento, e consequente má absorção. A DC implica uma predisposição genética, exposição ao estímulo ambiental, o glúten, e dano na barreira intestinal (intestino permeável). De acordo com a histologia duodenal, sorologia e sintomas, a DC é definida como potencial (sem sintomas e autoanticorpos positivos), assintomática (autoanticorpos positivos e danos intestinais, sem sintomas), sintomática (sintomas gastrointestinais ou extra-intestinais), clássica (sinais e sintomas de má absorção), não clássica (sem sinais e sintomas de má absorção) ou refratária de tipo I (sintomas persistentes, atrofia das vilosidades) ou II (sintomas persistentes, atrofia das vilosidades intestinais, apesar de uma DIG rigorosa por 1 ano) (Anderson, 2022). A DC pode ser considerada um verdadeiro “camaleão clínico” pela diversidade de sintomas e manifestações, gastrointestinais ou extra-intestinais. A DC é caracterizada por sintomas gastrointestinais como síndrome de má absorção, diarreia, inchaço, perda de apetite, dor abdominal, distensão abdominal, obstipação, ou por outros, como perda de peso, alterações de humor, náuseas, vômitos, anemia, fadiga, défices nutricionais (ferro, ácido fólico, vitamina D, minerais) e distúrbios neurológicos (ansiedade, depressão). Cada vez mais estudos correlacionam a autoimunidade da DC com a inflamação nos sistemas esquelético (osteoporose), neurológico (ataxia do glúten), cardíaco, pâncreas e reprodutor (risco de aborto e dificuldade na conceção) (Fasano e Flaherty, 2017; Laurikka *et al.*, 2022). A *Food and Drugs Administration* (FDA) concluiu que, para algumas pessoas com doença celíaca, o dano intestinal pode começar com o consumo de apenas 1/200 de uma colher de chá de farinha de trigo (Fasano e Flaherty, 2017).

3.1. Sensibilidade, Alergia ao glúten vs Doença Celíaca

O tipo de reação perante exposição ao glúten depende da predisposição genética, determinando o tipo de resposta, imunológica inata (sensibilidade ao glúten), alérgica (alergia ao trigo) ou autoimune (DC). Na sensibilidade ao glúten, os sintomas são desencadeados pela exposição aos grãos e aliviados pela ausência (Melini e Melini, 2019). A alergia é descartada por testes específicos e o diagnóstico da sensibilidade ao glúten é realizado por testes sorológicos negativos, ausência de atrofia das vilosidades intestinais e de anticorpos IgE (Houmich, Ben e Admou, 2021).

A alergia ao trigo caracteriza-se pela superprodução de anticorpos IgE, reagindo contra proteínas do glúten, enquanto na DC são principalmente de classe IgA no intestino durante a doença ativa. As alergias alimentares provocam respostas imunitárias imediatas, manifestando-se em trigo inalado ou ingerido (Fasano e Flaherty, 2017). A alergia tem uma incidência menor que a DC, entre 0,1% a 0,3% nos EUA (Fasano e Flaherty, 2017).

A DC é uma enteropatia autoimune, envolvendo um ataque contra os próprios tecidos danificando as vilosidades duodenais intestinais. Resumindo e conforme sistematizado na tabela do anexo I, os marcadores de predisposição genética HLA-DQ2/-DQ8 estão quase sempre presentes em indivíduos com DC, mas não na alergia ou sensibilidade, e os anticorpos anti-TG2, apenas presentes na DC, estão ausentes na alergia e sensibilidade ao glúten (Fasano e Flaherty, 2017).

A genética do trigo, de acordo com alguns estudos, não tem sido modificada, deixando de lado a hipotética relação da introdução da modificação genética de organismos com as intolerâncias ao glúten. O trigo é dos cereais mais comercializados no mundo, de fácil obtenção, proporcionando refeições a baixos custos com propriedades agradáveis ao palato, como consistência, viscoelasticidade, textura macia, húmida e aglutinada, observável na massa do pão. As prolaminas do glúten (gliadinas e glutaminas), misturadas com água e levedura, interagem formando uma rede de proteínas que aprisionam o amido e gases decorrentes da fermentação, tornando a textura apetecível. O glúten é ainda utilizado como espessante e emulsificante (Melini e Melini, 2019). Uma fatia de pão integral pode conter 4,8g de glúten. Na Europa, estima-se que o consumo médio de glúten seja de 10 a 20g por dia, com segmentos de população a consumir mais de 50g por dia. Nos EUA, o consumo médio é entre 10 a 40g diárias (Fasano e Flaherty, 2017).

4. Fisiopatologia

A DC é uma enteropatia autoimune e genética, envolvendo o sistema imune adaptativo e inato, destruindo o próprio tecido após exposição ao glúten, em indivíduos geneticamente suscetíveis (Pinto-Sanchez *et al.*, 2021). Na DC, são consideradas a predisposição genética, exposição ao estímulo ambiental (glúten) e permeabilidade intestinal, pelo que eliminando um dos fatores poder-se-á reverter ou prevenir a autoimunidade (Fasano e Flaherty, 2017).

4.1. Fatores Genéticos - Genes HLA

Os fatores genéticos de risco são genótipos que codificam moléculas antigénio leucocitário humano (HLA) classe II, HLA-DQ2 e HLA-DQ8. Os peptídeos de gliadina desamidados possuem elevada afinidade de ligação às moléculas HLA-DQ2/-DQ8, explicando a imunogenicidade do glúten na DC (Makharia *et al.*, 2022b).

O HLA-DQ2 é encontrado na Europa, América do Norte, África (em particular, na população Saharai do Saara Ocidental) e Ásia, enquanto HLA-DQ8 é mais comum na América Latina e Índia (Makharia *et al.*, 2022a). Os genes HLA-DQ2/-DQ8 são necessários no desenvolvimento da DC, mas não suficientes, existindo indivíduos que não desenvolverão DC pela história familiar, género e genética HLA, que influenciam a suscetibilidade da doença, modulando o risco hereditário (Anderson, 2022). Variantes dos genes HLA-DQA/-DQB polimórficos na região do complexo major de histocompatibilidade (MHC) classe II estão relacionadas com DC. Cópias únicas são necessárias no desenvolvimento da doença (90% dos indivíduos com cópia HLA-DQA1* 05 e HLA-DQB1*02), enquanto uma cópia adicional aumenta o risco (Anderson, 2022). As proteínas HLA-DQA/-DQB formam heterodímeros estáveis, o elemento de restrição para peptídeos do glúten reconhecidos pelas células T CD4⁺ patogénicas. O HLA-DQ2 liga-se a peptídeos da desamidação seletiva mediada por transglutaminase 2 ativada (TG2) de resíduos de glutamina de peptídeos de glúten resistentes à proteáse (Anderson, 2022). Há evidências de que estes genes se correlacionam com diabetes tipo I, tiroidite autoimune e síndrome de Sjögren (Anderson, 2022).

4.2. Fatores Genéticos - Genes não HLA

O sequenciamento do genoma humano possibilitou relacionar variantes genéticas com doenças. As variantes não HLA são polimorfismos de nucleotídeo único (SNP), localizadas nas regiões codificantes e não codificantes do DNA, cruciais na resposta imune adaptativa, sinalização de células, maturação de células T e diferenciação celular (Anderson, 2022). Genes

de integridade da mucosa (PARD3e MAGI2), função epitelial e metabolismo estão associados ao risco de DC, assim como variantes da IL-2 estão envolvidas na ativação e proliferação de células T, e IL-21 que aumenta a proliferação de células B, T e células NK (Makharia *et al.*, 2022b).

4.3. Fatores Genéticos - Fatores epigenéticos

Os miRNAs não codificantes de proteínas são biomarcadores de diagnóstico, pois atuam nos processos celulares. Estes surgem relacionados à inflamação em células imunes do sangue e plasma em indivíduos celíacos (Caratelli *et al.*, 2022). Na DC, há evidências de miRNAs desregulados (miR-31-5p, miR-192, miR-194, miR-449a e miR-638) em biópsias intestinais, afetando sinalização, proliferação e diferenciação celular (Catassi *et al.*, 2022). Essas variações explicam variabilidade individual no fenótipo da DC (Makharia *et al.*, 2022b).

4.4. Exposição ao Glúten

As proteínas do trigo são indigeríveis pelas enzimas do trato gastrointestinal, mas toleráveis na maioria dos indivíduos. O genoma do trigo sofreu evolução, de diploide (14 cromossomas), com espécies AA, BB e DD, de baixo rendimento, para hexaploide (42 cromossomas). A hibridização gerou tetraploide (*Triticum*), com genoma AABB, e por volta de 4000 aC, a hibridação entre *T. turgidum* (genoma AABB) e a espécie *Aegilops tauschii* (genoma D) originou *T. aestivum*, com propriedades semelhantes ao trigo atual. As proteínas do glúten pertencem a famílias ricas em glutamina (30-50%) e prolina (10-30%) com aminoácidos repetidos (Anderson, 2022). Os principais componentes tóxicos nos indivíduos associados ao glúten são gliadinas, proteínas monoméricas solúveis, classificadas em tipos α , β , γ e ω (Makharia *et al.*, 2022b). As prolaminas são classificadas em gliadinas α , γ e ω e gluteninas, enquanto as do centeio são as hordeínas, e as prolaminas da cevada são as secalinas (Catassi *et al.*, 2022). As gluteninas são insolúveis (Makharia *et al.*, 2022b). As ligações entre gliadinas e gluteninas são não covalentes. As gluteninas conferem elasticidade e as gliadinas extensibilidade ao glúten, sendo responsáveis pela viscoelasticidade (Makharia *et al.*, 2022b). A digestão incompleta das proteínas do glúten pelas enzimas gastrointestinais forma peptídeos imunogénicos em indivíduos com DC. (Wu *et al.*, 2021).

A primeira proteína com genoma sequenciado foi a α -gliadina (Anderson, 2022). As regiões imunológicas dominantes estão presentes em peptídeos resistentes a proteases, com epítomos fortes para células T CD4⁺ (Anderson, 2022). As respostas de anticorpos associados a HLA-DQ2.5, HLA-DQ2.2 ou HLA-DQ8 visam os mesmos peptídeos de glúten. No entanto,

as respostas das células T CD4⁺ têm como alvo diferentes peptídeos. Uma característica na DC é a memória em células T CD4⁺ específicas para um conjunto de peptídeos de glúten desamidados, na mucosa duodenal e no sangue (Anderson, 2022).

4.5. Permeabilidade intestinal

O intestino é revestido por uma única camada de células, extremamente receptivo a estímulos e habitado por microrganismos que equilibram o microbioma intestinal, sendo as células epiteliais intestinais uma barreira a agentes externos (Fasano e Flaherty, 2017). Os nutrientes são absorvidos no intestino, logo a barreira intestinal ser-lhe-á permeável. Porém, uma deficiência conduz a uma passagem indiscriminada de moléculas exteriores, aumentando os distúrbios com o glúten. Fatores como infeções, quantidade de glúten ingerido e alterações no microbioma intestinal permanecem sob investigação (Pinto-Sanchez *et al.*, 2021).

4.6. Mecanismo de ação da doença

A cascata fisiopatológica começa com a resposta imune às proteínas do glúten, desenvolvendo autoimunidade celíaca e enteropatia (Catassi *et al.*, 2022). Após ingestão de glúten, este é parcialmente digerido por enzimas gastrointestinais e transportado por vias transcelulares e paracelulares até à lâmina própria. A Transglutaminase 2 ativada ou tecidual (TG2) é uma enzima expressa em várias células, secretada em condições inflamatórias para a matriz extracelular, desamidando os resíduos de glutamina dos peptídeos do glúten e aumentando a eficiência da ligação do peptídeo ao gene HLA-DQ2/-DQ8, nas células apresentadoras de antígenos (APC). A TG2 medeia complexos TG2-glúten responsáveis pela ativação de células B na produção de autoanticorpos. Células T CD4⁺ específicas para glúten secretam mediadores pró-inflamatórios, como interferão (IFN) γ , interleucina (IL)-12 e fator de necrose tumoral (TNF) (Houmich, Ben e Admou, 2021). A interação de TG2 extracelular com peptídeos de glúten induz clones de células B específicas, produzindo autoanticorpos contra TG2 (Catassi *et al.*, 2022). As células B podem internalizar complexos TG2-glúten e libertar peptídeos de glúten desamidados. Estes ligam a HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, ativando mais células T CD4⁺ específicas, libertando citocinas pró-inflamatórias, favorecendo a atividade citotóxica de células T CD8⁺. (Pinto-Sanchez *et al.*, 2021). Citocinas pró-inflamatórias, como IL-15, impulsionam citotoxicidade, provocando atrofia das vilosidades intestinais (Catassi *et al.*, 2022). A Figura I ilustra, de forma esquemática, a fisiopatologia da DC.

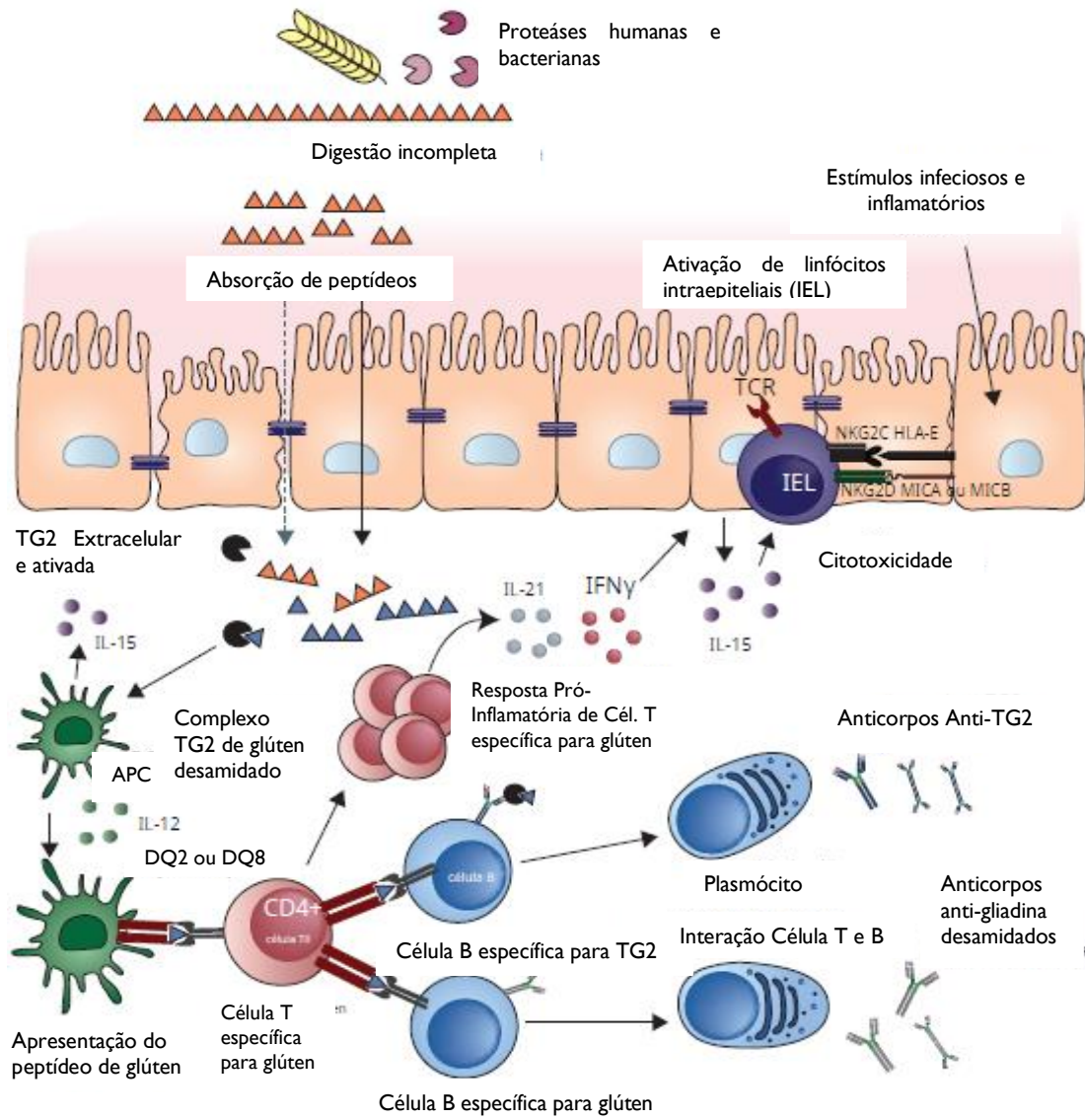


Figura I - Fisiopatologia da doença celíaca. Adaptado de Catassi *et al.*, 2022.

5. Diagnóstico

O aumento da prevalência global de DC, novas manifestações atípicas e a tentativa de implementação de novas terapêuticas tornam urgente um diagnóstico rigoroso, com métodos especializados de elevada sensibilidade e especificidade.

Em 1989, a Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (ESPGHAN) emitiu orientações no diagnóstico em 5 critérios, requerendo 4 para um diagnóstico positivo: sintomas compatíveis com a DC; testes sorológicos positivos; presença dos marcadores genéticos HLA-DQ2/-DQ8; danos intestinais típicos por biópsia duodenal; e resolução de sintomas após DIG (Fasano e Flaherty, 2017). A Sociedade Europeia de Gastroenterologia e Nutrição Pediátrica (ESPGHAN) refere que a descoberta de anticorpos circulantes (IgA gliadina, antireticulina, antiendomísio) na altura do diagnóstico e o seu desaparecimento quando o indivíduo faz DIG acrescentam peso ao diagnóstico (Anderson, 2022). O diagnóstico passou a ser realizado de acordo com o quadro clínico dos indivíduos celíacos, avaliado por testes sorológicos de valores elevados de TG2, e imunoglobulina A (IgA), biópsias de secções duodenais específicas ou testes de genotipagem HLA-DQ (Anderson, 2022).

5.1. Marcadores Sorológicos

Os marcadores sorológicos são excelentes ferramentas de diagnóstico. Com a descoberta de Schuppan e colaboradores da transglutaminase 2 tecidual (TG2), enzima presente nas células humanas envolvida na patogénese da DC, como autoantígeno da DC (Dieterich *et al.*, 1997), desenvolveu-se um ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), detetando anticorpos anti-TG2, para uso no diagnóstico da DC (Fasano e Flaherty, 2017).

Em indivíduos que ingerem glúten, a presença de anti-TG2 da classe IgA é sensível e específica para DC ativa, e a medição de IgA sérica total exclui deficiência seletiva de IgA. A concentração sérica de IgA anti-TG2 é associada à atrofia nas vilosidades do intestino delgado (Catassi *et al.*, 2022). Num estudo de controlo, em indivíduos positivos para anticorpo anti-TG2, 20% obtiveram diagnóstico de DC, 50% permaneceram soropositivos e 30% soronegativos, indicando soropositividade do anticorpo anti-TG2 transitória ao longo do tempo (Tye-Din, 2022). O teste ELISA anti-TG2 IgA é o mais utilizado, pela sua precisão e disponibilidade. A avaliação do nível de anticorpos anti-TG2 IgA identifica indivíduos com risco de desenvolver doença, seleciona os que necessitam de biópsia intestinal e monitoriza a adesão a DIG (Houmich, Ben e Admou, 2021). A presença de anticorpos anti-DGP é um fator complementar no diagnóstico de DC (Makharia *et al.*, 2022b). O anticorpo antiendomísio (EMA) é direcionado contra antígeno TG2. O teste EMA é um ensaio de imunofluorescência indireta

requerendo substrato primata e não humano, não adequado pela baixa sensibilidade. No entanto, é um excelente teste de confirmação.

A primeira linha no diagnóstico é a detecção de IgA anti-TG2 positiva, e se possível seguida de EMA, marcador específico no valor preditivo positivo (VPP). A positividade simultânea torna o diagnóstico de DC muito provável. A sensibilidade é menor em crianças com menos de 2 anos, sendo recomendado IgA anti-TG2 (Houmich, Ben e Admou, 2021). No entanto, os testes sorológicos não são 100% fiáveis, e indivíduos com elevada probabilidade de DC e resultado negativo para anticorpos anti-TG2 devem realizar biópsia duodenal (Makharia *et al.*, 2022b). A interpretação dos valores de anticorpos anti-TG2 do mesmo indivíduo obtidos em diferentes laboratórios é um desafio, sendo urgente a padronização dos ensaios anti-TG2 (Catassi *et al.*, 2022). Resumindo, anticorpos anti-TG2 e EMA são sensíveis e específicos para a DC, e anticorpos contra peptídeos de gliadina desamidados (DGP) funcionam tão bem quanto os anti-TG2 (Houmich, Ben e Admou, 2021).

O peptídeo anti-gliadina desamidada (DGP) da classe IgG é menos sensível que o IgA anti-TG2, apesar do teste para IgG anti-DGP ser adequado em indivíduos com deficiência seletiva de IgA e em crianças de idade inferior a 2 anos (Catassi *et al.*, 2022).

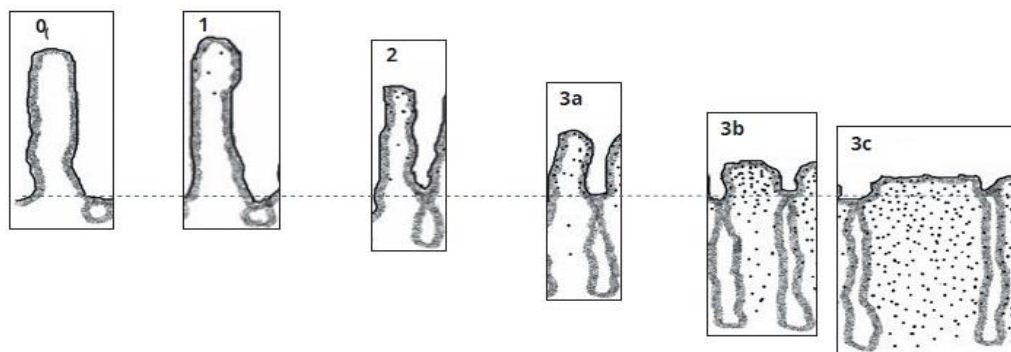
5.2. Marcador Genético HLA-DQ

Os marcadores genéticos HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 estão implicados na predisposição genética para DC aplicados em grupos de risco, para descartar a DC. Testes genéticos são úteis em indivíduos com DIG, cujo diagnóstico é incerto (Catassi *et al.*, 2022). Um resultado negativo indica, por vezes, não serem afetados pela DC, mas sofrerem de sensibilidade ao glúten. Menos de 1% de indivíduos com DC são negativos para HLA-DQ2/-DQ8, não sendo um bom teste para diagnóstico, pois 30 a 40% da população possui genes HLA-DQ2/-DQ8, e apenas 4% desenvolverão DC (Pinto-Sanchez *et al.*, 2021). Por outro lado, marcadores genéticos são úteis em biópsias inconclusivas, ou em indivíduos que iniciaram DIG, antes do teste sorológico (Houmich, Ben e Admou, 2021). Um estudo holandês revela que a obtenção de células da mucosa bucal por esfregaço é uma possibilidade; no entanto, os custos do transporte, extração de DNA e genotipagem HLA são maiores (Meijer-Boekel *et al.*, 2021).

5.3. Biópsia Duodenal

A biópsia intestinal é um processo invasivo que fornece informações relevantes no diagnóstico. Na DC, o quadro histológico típico é caracterizado por atrofia grave das vilosidades intestinais e aumento dos linfócitos intraepiteliais (Catassi *et al.*, 2022). O diagnóstico patológico

é estabelecido de acordo com as classificações modificadas de Marsh-Oberhuber e Corazza-Villanacci (2005) e Ensari (2010), em 5 etapas (tipo 1, 2 e 3a, 3b, e 3c), seguindo um percurso sequencial, consoante o número de linfócitos intraepiteliais, hiperplasia das criptas e atrofia das vilosidades (Makharia *et al.*, 2022b). À medida que a doença progride, as vilosidades ficam erodidas, formando uma superfície plana de vilosidades totalmente destruídas, como observado na Figura 2 (Fasano e Flaherty, 2017).



Grau de Classificação	0	1	2	3a	3b	3c
Descritor		Infiltração	Hiperplasia	Atrofia parcial de vilosidades	Atrofia subtotal de vilosidades	Atrofia total de vilosidades
Tamanho das vilosidades	Normal	Normal	Normal	Curtas, contudentes	Atrofia muito visível	Atrofia total Perda de vilosidades
Cristas vilositárias	Normal	Normal	Alargamento e decréscimo	Alargamento e decréscimo	Alargamento e decréscimo	Hiperplasia grave
Linfócitos Intraepiteliais	Normal(<25 por 100 enterócitos)	Aumento	Aumento	Aumento	Aumento	Aumento

Figura 2 - Classificação Marsh-Oberhuber. Dano histológico na doença celíaca. Adaptado de Catassi *et al.*, 2022.

A interpretação rigorosa de uma biópsia intestinal é essencial ao diagnóstico. Primeiramente, o indivíduo terá de consumir glúten, não interferindo com os resultados (Chang *et al.*, 2022). A colheita, manuseio, interpretação, e má orientação das biópsias comprometem a interpretação histológica (Makharia *et al.*, 2022b). Devem ser recolhidas 6 amostras seccionadas longitudinalmente, 2 de tecido do bulbo duodenal e 4 do duodeno distal, num único procedimento endoscópico (Anderson, 2022). Porém, numa pesquisa foi observável a presença de anticorpos intestinais apenas no bulbo duodenal, sugerindo este local como correto para análise histológica (Leo, De *et al.*, 2020). As alterações nos tecidos não são específicas de DC, sendo necessário uma interpretação correta dos resultados da biópsia intestinal (Freeman, 2020). Indivíduos com DC diagnosticada tardiamente possuem taxas menores de cicatrização da mucosa em resposta a DIG (Freeman, 2020). Notavelmente, a ESPGHAN propôs abordagem sem biópsia em crianças sintomáticas atendendo a quatro critérios, como sintomas típicos, anti-

TG2 10× superior ao normal, EMA positivo, e HLA-DQ2/-DQ8 positivos. Outro estudo defende que crianças assintomáticas podem ser diagnosticadas sem biópsia, com base em valores elevados de IgA anti-TG2 (10× superior) e testes positivos de EMA em 2 amostras de sangue, evitando riscos e custos da endoscopia (Catassi *et al.*, 2022). Não existem diretrizes consistentes.

A biópsia intestinal é necessária perante manifestações clínicas sugestivas de DC com sorologias negativas associadas à positividade dos genes HLA-DQ2/-DQ8, sendo debatida a sua não realização caso não existam dados ou sintomas persistentes. No entanto, há associações que defendem a biópsia duodenal pela ausência de padronização dos exames sorológicos, e variação nas concentrações de anticorpos entre ensaios (Catassi *et al.*, 2022).

5.4. Biomarcadores

Biomarcadores não invasivos seriam benéficos na DC. A proteína de ligação de ácidos gordos intestinais (iFABP) possui especificidade tecidual. Num estudo recente em indivíduos celíacos, as concentrações séricas de iFABP foram correlacionados com o dano histológico, sugerindo os valores plasmáticos de iFABP como um potencial biomarcador complementar no diagnóstico de DC, e adesão à DIG (Logan *et al.*, 2022). O iFABP plasmático é um biomarcador mais sensível na adesão à DIG, comparativamente ao TGA.

Em 2019, foi usado um peptídeo fluorescente na deteção de anticorpos imunogénicos do complexo TG2-DGP. A intensidade da ligação do anticorpo ao complexo TG2-DGP foi inversamente correlacionada com a extensão da cicatrização da mucosa, indicando ser um biomarcador benéfico no diagnóstico e acompanhamento da DC (Makharia *et al.*, 2022b).

5.5. Doença Celíaca Refratária

A DC refratária é uma complicação da DC, caracterizada por sintomas persistentes e dano na mucosa intestinal, apesar de DIG rigorosa, durante 1 ano. A sua classificação pode ser primária (indivíduos que não respondem a DIG) ou secundária (indivíduos que respondem, piorando no tempo). Pode ser diagnosticada com a ausência (tipo 1) ou presença (tipo 2) de fenótipo anormal de linfócitos intraepiteliais. Os achados histológicos e risco de complicações na DC refratária tipo 1 são semelhantes a DC não tratada, na qual a contaminação cruzada é o principal motivo de elevadas concentrações de autoanticorpos (Makharia *et al.*, 2022b). Nos indivíduos com DC refratária tipo 2, há infiltração do epitélio intestinal por linfócitos com recetores de células T, um fenótipo imunológico incomum (Catassi *et al.*, 2022). A maioria destes indivíduos possui HLA-DQ2. A DC refratária tipo 2 prevalece em indivíduos com mais

de 40 anos, do sexo feminino, com sintomas graves de má absorção, como perda de peso e diarreia. O dano histológico grave persistente (Marsh tipo 3) é observável em indivíduos que aderem a DIG. A presença de úlceras no jejuno é comum, e complicações potencialmente letais incluem linfoma por células T associadas à enteropatia, infecções e desnutrição grave (Catassi et al., 2022).

O processo de diagnóstico da DC é direto. No entanto, certos indivíduos podem apresentar sintomas sugestivos de DC e testarem negativo para marcadores sorológicos, demonstrando atrofia das vilosidades na biópsia. Depósitos intestinais de IgA anti-TG2 foram descritos em indivíduos soronegativos, sugerindo que a reação autoimune associada à DC possa estar confinada ao intestino (Catassi et al., 2022). Também os genes HLA-DQ2/-DQ8 podem estar ausentes, apesar de achados clínicos, sorológicos e histológicos sugestivos.

Atualmente, a análise de sintomas, a sorologia positiva, testes genéticos HLA, biópsia intestinal e resposta positiva à DIG, podem confirmar ou refutar o diagnóstico (Jeanes et al., 2020). Apesar da disponibilidade de ferramentas de diagnóstico, a sua aplicabilidade é ainda investigada. A Sociedade Britânica de Gastroenterologia (BSG) reconhece o diagnóstico sem biópsia intestinal, ajustando critérios de acordo com o indivíduo e recursos no sistema de saúde (Jeanes et al., 2020). Existem ainda diferenças nos critérios de diagnóstico, realçando a necessidade de consenso através da colaboração de associações e comités científicos, de modo a desenvolver diretrizes globais para o diagnóstico da DC (Makharia et al., 2022b).

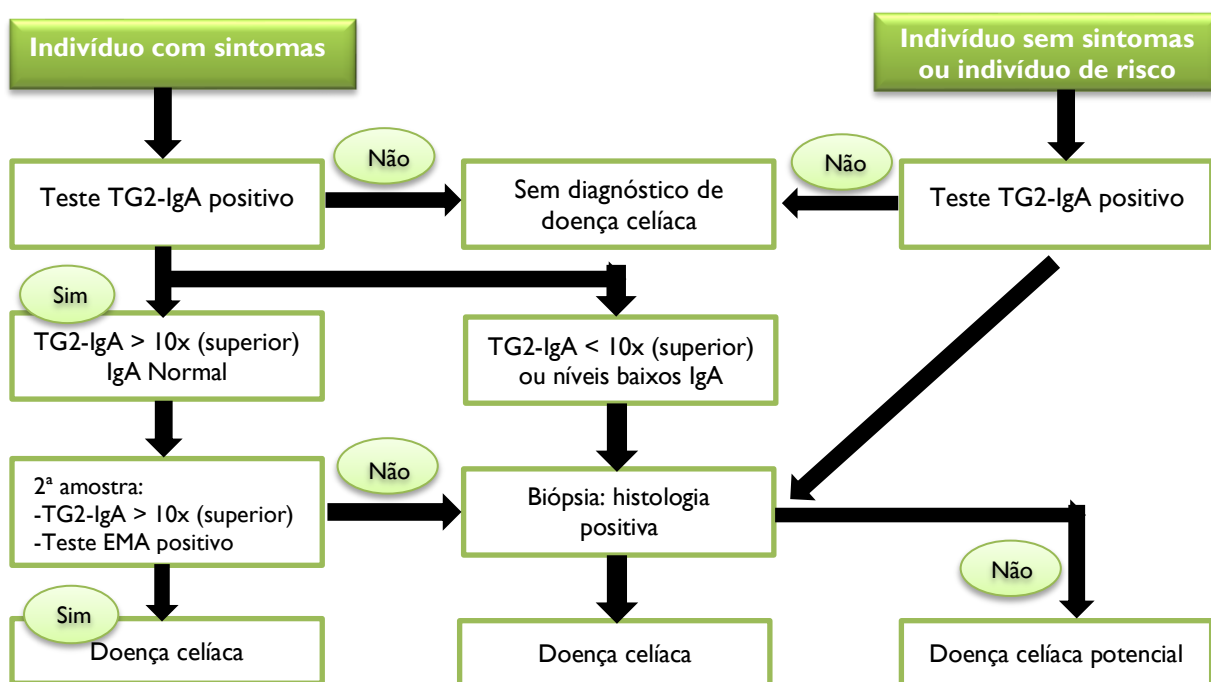


Figura 3 - Abordagem de diagnóstico da ESPGHN em celíacos sujeitos a anti-TG2 e estes EMA, evitando biópsia intestinal como primeira abordagem. Adaptado de Houmich, Ben e Admou, 2021

6. Epidemiologia e Prevalência da DC

Em 1950, Dicke definiu a DC como um problema gastrointestinal, em crianças de tom de pele claro, olhos azuis, e ascendência norte-europeia. Mais estudos epidemiológicos surgiram, cujos resultados demonstraram que a DC não se restringe à Europa (Makharia et al., 2022a). Em 1996, Catassi comprovou uma prevalência de 1 em cada 184 indivíduos, e a existência de DC no Mundo (Fasano e Flaherty, 2017). Em 2003, Fasano concluiu no seu estudo que a DC afeta 1 em cada 133 indivíduos nos EUA, projetando 3 milhões, uma prevalência superior a doença de Crohn (Fasano e Flaherty, 2017). A incidência de DC aumentou cerca de 7,5% anualmente, nos últimos 50 anos (Anderson, 2022). Este aumento pode ser atribuído às novas tecnologias no diagnóstico, disponibilidade e consciencialização da DC (Makharia et al., 2022a). A prevalência é avaliada por soroprevalência (anti-tTG2 e/ou EMA positivos) e confirmada por biópsia (indivíduos com anormalidades nas vilosidades de grau 2 ou superior na escala de Marsh modificada, e teste sorológico positivo) (Makharia et al., 2022a).

Atualmente, estudos epidemiológicos sugerem que cerca de 1% da população mundial possui DC (Muhammad, Reeves e Jeanes, 2019; Catassi et al., 2022). Numa revisão sistemática, foi verificado maior prevalência na Europa e Ásia, existindo variabilidade significativa entre diferentes países desses continentes (Makharia et al., 2022a). Na Europa, a soroprevalência e prevalência comprovada por biópsia rondam 1,3% e 0,8%, respetivamente sendo maior do que 3% na Suécia, Finlândia e Itália (Anderson, 2022). Na América do Norte, a soroprevalência foi 0,7% nos EUA e 0,88% no Canadá e, na América do Sul, 1,3% (Makharia et al., 2022a). Numa população do Saara Ocidental, a prevalência de DC foi a maior evidenciada, 5,6% (Makharia et al., 2022a). A sua origem pode ser pelas frequências elevadas dos genótipos HLA-DQ2 e consumo de glúten, resultado da guerra civil, em 1970 (Fasano e Flaherty, 2017). No continente africano, a soroprevalência estimada a partir dos dados escassos foi 1,1%. Na Ásia estimou-se 1,2%, possuindo a Índia maior prevalência, pelo consumo de trigo. Na China, um país com uma dieta centrada no arroz, a soroprevalência foi 1,27%, sugerindo distúrbios com glúten pela adoção de estilos de vida ocidentais (Makharia et al., 2022a). Já no Vietname e Japão, a exposição ao glúten é baixa (Catassi et al., 2022). Conclui-se que a soroprevalência no Médio Oriente e sudeste da Ásia é semelhante à de países europeus.

Através dos estudos epidemiológicos, conclui-se que a DC é mais comum em crianças, e com maior prevalência no género feminino (Makharia et al., 2022a).

7. Possíveis Complicações da Doença Celíaca

A má absorção resultante das anormalidades das vilosidades no intestino delgado conduz a défices nutricionais. A anemia surge pela má absorção de ferro no duodeno, local do ataque autoimune induzido pela exposição ao glúten e atrofia das vilosidades (Fasano e Flaherty, 2017). A anemia por défice de ferro é das manifestações extraintestinais mais comuns, detetada em 46% de DC subclínica (Melini e Melini, 2019). Défices em ferro, cálcio, zinco, vitamina B12, D e ácido fólico são problemas nutricionais comuns nos indivíduos celíacos recém-diagnosticados (Melini e Melini, 2019).

Sendo o cálcio e a vitamina D absorvidos no duodeno, a sua deficiência é frequente, causando problemas de crescimento, perda de densidade mineral óssea (DMO) e risco de fratura (G, Akhshayaa *et al.*, 2021). É de salientar que a parte não danificada do intestino pode compensar a má absorção, prevenindo sintomas gastrointestinais (Fasano e Flaherty, 2017). A redução da DMO, na DC não tratada, foi 4% a 20% na osteoporose e 10% a 50% na osteopenia, aquando diagnóstico, e com risco elevado de fratura (Laurikka *et al.*, 2022). O diagnóstico precoce de DC é crucial na pediatria, pois a má absorção de cálcio aumenta o risco de DMO reduzida e baixa estatura (Chang *et al.*, 2022). As recomendações de ingestão de cálcio e vitamina D seguem as orientações gerais. A perda contínua de DMO deve levar à avaliação dietética e repetição da biópsia (Laurikka *et al.*, 2022).

O défice de ácido fólico é comum, especialmente em grávidas, sendo responsável pelo deficiente desenvolvimento do sistema nervoso do feto, o incorreto dobramento e fecho da folha neural num tubo, causando espinha bífida, interferindo com a locomoção e controlo urinário (Fasano e Flaherty, 2017).

A DC pode atrasar a puberdade. Embora exista divergência entre estudos, foi sugerido que mulheres com DC possuem maior risco de infertilidade e complicações na gravidez, como interferências na angiogénese endometrial. No entanto, não foi relatada infertilidade masculina (Laurikka *et al.*, 2022). Num estudo de coorte dinamarquês, associou-se o nascimento por cesariana com um aumento da suscetibilidade para doenças inflamatórias crónicas, incluindo DC, até 40 anos após o parto (Andersen *et al.*, 2020). Apesar de resultados inconsistentes, foi sugerido que a DC pode aumentar o risco de doenças cardiovasculares, através de inflamação crónica na aterosclerose e acidentes cardiovasculares (Laurikka *et al.*, 2022).

Os mecanismos neurológicos permanecerem desconhecidos, supondo hipóteses de distúrbios no eixo intestino-cérebro e alterações anormais na substância branca (Laurikka *et al.*, 2022). A neuropatia e ataxia são as mais comuns, assim como a epilepsia (Laurikka *et al.*, 2022).

O tratamento atual pode causar ansiedade e sofrimento emocional, pelo que a saúde mental requer atenção especial.

Um estudo sueco demonstrou aumento de risco de linfoma não-Hodgkin (0,1% a 3,2% dos indivíduos com DC) e adenocarcinoma intestinal, com tumor no jejuno e características clínicas como dor, anemia, hemorragia, lesões ulcerativas e risco elevado em indivíduos masculinos e incidência aos 70 anos (Laurikka *et al.*, 2022).

A DC apresenta-se associada a diabetes tipo I, tiroidite de Hashimoto, hepatite autoimune, síndrome de Sjögren e lúpus eritematoso sistêmico pelos genes HLA, sendo o glúten cofator na autoimunidade assim como associado a anormalidades cromossômicas, na deficiência seletiva de IgA, Síndrome de Down, Turner, e de Williams (Catassi *et al.*, 2022).

Surgem cada vez mais pesquisas sugerindo que a exposição a antibióticos durante o início de vida pode modular a microbiota intestinal (Makharia *et al.*, 2022b). Um estudo, apesar de contraditório com outros, relata que a falta de acompanhamento não foi associada nem a complicações, sintomas contínuos, ou adesão à dieta. A maioria dos indivíduos com DC diagnosticados na infância não foram acompanhados (Kivelä *et al.*, 2020).

8. Tratamentos na DC

O tratamento para DC - a restrição de glúten - foi descoberto décadas antes da compreensão da fisiopatologia da doença. A DC permanece sem cura. A introdução de técnicas endoscópicas gastrointestinais, na década de 70 e a identificação de moléculas HLA, na década de 80 conduziram à melhor compreensão da fisiopatologia. O tratamento atual é a implementação de uma dieta isenta de glúten (DIG). No entanto, a persistência comum dos sintomas pode resultar da ingestão contínua de glúten, levando a consequências da doença. O tratamento é crucial, conforme ilustrado no relato de um indivíduo com recorrência de DC e interrupção de DIG, que desenvolveu febre e pancitopenia, falecendo rapidamente (Lu *et al.*, 2021).

8.1. Dieta Isenta de Glúten (DIG)

A DIG é iniciada após a confirmação do diagnóstico (Melini e Melini, 2019). É uma dieta especial, com exclusão de trigo (glúten), cevada (secalina), centeio (hordeína) e malte, permitindo diminuir sintomas ou remissão da doença, incluindo a possível cicatrização da mucosa (Gibson, 2022). A sua implementação é difícil, pelo impacto na qualidade de vida, disponibilidade de alimentos isentos de glúten (IG) e relação custo-benefício. A falta de rotulagem clara torna num desafio a identificação do glúten, sendo necessário, sensibilizar produtores e indústrias, para melhorar este aspeto. (Rasmussen, Vigre e Madsen, 2022) A regulamentação internacional da composição e rotulagem de alimentos foi adotada pela UE em 2009 (Regulamento UE n.º 828/2014), especificando como produtos IG aqueles não excedendo 20mg de glúten/kg. (Europeu e Europeu, 2016)

O glúten está presente no pão, massa, biscoitos, bolos, molhos, caldos, carne processada, cerveja, cereais, medicamentos (Fasano e Flaherty, 2017). Numa DIG, os ingredientes permitidos são a fruta, vegetais, ovos, peixe, carne, marisco, aves, laticínios, frutos secos, feijão e legumes, e farinhas de linhaça, quinoa ou arroz (Fasano e Flaherty, 2017).

Em alguns países, o custo médio de produtos isentos de glúten (IG), como farinha, pão e massas, foi maior comparativamente aos seus homólogos contendo glúten (Hanci e Jeanes, 2019; Lambert e Ficken, 2016). Outro estudo, analisou a diferença no custo de um menu semanal, em que o aumento de custo do menu IG foi superior em crianças, adolescentes e adultos (Panagiotou e Kontogianni, 2017).

Vários estudos consideram a DIG uma dieta desequilibrada (Melini e Melini, 2019). A vigilância é relevante para colmatar défices pela insuficiente ingestão de fibras, minerais e vitaminas, reportados em vários estudos (Lee, 2022). Vários trabalhos sugerem maiores teores

de açúcar, sal e gordura, e menores em fibras e proteínas em produtos IG, apesar de não estar comprovada a associação de DIG com risco de obesidade ou dislipidemia (Melini e Melini, 2019).

O trigo é um alimento comum e a sua eliminação da dieta pode causar distúrbios alimentares, tendo sido observada relação entre DC e anorexia nervosa (Marsilio *et al.*, 2020). A DIG deve ser iniciada com um especialista adequado, aprendendo a escolher alimentos autorizados e proibidos, informações, ensinar leitura de rótulos, integrar no novo estilo de vida, implementar refeições em creches, escolas e locais de trabalho, e saber como atuar em restaurantes e viagens para diminuir contaminação cruzada (Marsilio *et al.*, 2020). Muito importantes são as medidas de eliminação de glúten em casa, incluindo reservar espaços adequados na despensa e frigorífico e bancada da cozinha exclusivos para produtos IG (Marsilio *et al.*, 2020). Um inquérito mostrou que 81% dos indivíduos com DC evitavam refeições em restaurantes, trabalho, escolas, e viagens, pelo risco de exposição inadvertida ao glúten (Catassi *et al.*, 2022). A eliminação completa do glúten é complexa, pois não está confinado nos produtos, existindo residualmente nas etapas de processamento alimentar como moagem, fabrico, transporte. É um ingrediente difundido e frequentemente adicionado pelas propriedades viscoelásticas e estabilizantes em alimentos como hambúrgueres, molhos, sopas, ou gelados (Fasano e Flaherty, 2017).

Existem ferramentas como “Celiac Dietary Adherence Test” (CDAT), um inquérito de avaliação de adesão e conhecimento, onde uma pontuação <13 indica adesão à dieta. Usado como ferramenta de investigação, permitiu o primeiro relato de que o acompanhamento clínico via remoto é eficaz na adesão à DIG (Jeanes *et al.*, 2020). Sensores tecnológicos (NIMA®) quantificam glúten em amostras através da quantidade de glúten excretada na urina e fezes, detetando apenas glúten em alimentos com teor inferior a 10 ppm (Lee, 2022).

Com a crescente popularidade de “dieta sem glúten”, esta é iniciada para melhorias sintomáticas e perda de peso em indivíduos sem diagnóstico de DC. No entanto, deve ser acompanhada, pois pode “mascarar” patologias como síndrome intestino irritável ou sensibilidade ao glúten, não devendo ser iniciada sem diagnóstico prévio (Makharia *et al.*, 2022b).

A DIG é insuficiente no tratamento de DC, pois a lesão intestinal pode persistir, decorrente da libertação de citocinas pela exposição ao glúten (Tye-Din *et al.*, 2023).

8.2. Terapêuticas Experimentais

O diagnóstico de DC pode ser emocionalmente esmagador, pela mudança drástica do estilo de vida, deixando o doente de disfrutar de texturas alimentares proporcionadas pelo

glúten (Fasano e Flaherty, 2017). A DIG é uma terapia imperfeita, o que levou a um interesse considerável no desenvolvimento de agentes farmacológicos (Tabela 1).

Um estudo sobre permeabilidade intestinal descobriu, em 2000, a proteína zonulina (modulador fisiológico da permeabilidade intestinal) (Fasano e Flaherty, 2017). O **acetato de larazotide** (um octapeptídeo sintético) foi dos primeiros medicamentos estudados anti-zonulina, descoberto na tentativa de desenvolvimento de uma vacina contra a cólera. No caso da cólera, a diarreia é induzida por toxinas bacterianas, *zots* (*zonula occludens toxins*), que levam as células intestinais a libertar água e sais, afetando a permeabilidade intestinal ao abrir pontes intracelulares altamente dinâmicas. A zonulina é uma proteína humana responsável pela modulação da permeabilidade intestinal, mimetizada pela *zot*. Relacionando com a DC, o aumento da permeabilidade intestinal em indivíduos celíacos deve-se a uma produção exacerbada de zonulina, que, através de diversos estudos, se correlacionou com doenças autoimunes, verificando-se uma permeabilidade intestinal aumentada como na diabetes tipo I, esclerose múltipla, artrite reumatoide ou doença inflamatória do intestino (Fasano e Flaherty, 2017).

Resumindo, a terapêutica atuaria na deficiência da permeabilidade intestinal, onde o acetato de larazotide, inibidor da zonulina, poderia ser eficaz em doenças autoimunes através da correção dos defeitos na barreira intestinal. Porém, verificou-se que este composto diminuiu sintomas do teste de provocação ao glúten, mas sem impacto primário na permeabilidade intestinal (Yoosuf e Makharia, 2019).

A gliadina é o principal péptido tóxico no trigo, correspondendo à resposta imune. A **seleção de determinadas variedades de trigo com menor teor de glúten** poderia melhorar a qualidade de vida dos indivíduos. Os métodos convencionais de mutação e reprodução não foram bem-sucedidos. No entanto, novas técnicas de silenciamento de genes (interferência de RNA) ou edição de genes (CRISPR-Cas9) representam uma nova abordagem. Um estudo mostrou que uma linhagem de trigo com interferência de RNA com baixo teor de glúten não provocou uma resposta imune a curto prazo, após ingestão de trigo, em indivíduos com DC tratada (Catassi *et al.*, 2022).

Uma **terapia de suplementação enzimática** utilizaria enzimas de bactérias capazes de digerir gliadina, que, digerindo completamente as proteínas potencialmente tóxicas do trigo, decompô-la-iam em fragmentos, invisíveis às células do sistema imune (Olazagoitia-Garmendia *et al.*, 2022). O tratamento enzimático poderia ser eficaz quando realizado em grãos com baixo teor de glúten (Fasano e Flaherty, 2017). Existem vários suplementos enzimáticos disponíveis

afirmando digerir o glúten. Contudo, não existe evidência científica que sustente a eficiência dessas formulações na clivagem do glúten. No entanto, uma fórmula enzimática de prolil-endoprotease (AN-PEP) derivada de *Aspergillus niger*, degradou com sucesso o glúten no estômago e duodeno quando administrada numa refeição em indivíduos não celíacos, sensíveis ao glúten (Lee, 2022). A enzima AN-PEP poderia ser uma terapia adjuvante na DIG, minimizando o risco de exposição acidental ao glúten (Lee, 2022). No entanto, a peptidase de *Aspergillus niger* ALV003 (ou AN-PEP) não foi eficaz na prevenção do dano à mucosa induzido por 7g de glúten diariamente por 2 semanas (Freeman, 2020). A AN-PEP reduziu alterações da mucosa induzidas pela ingestão de glúten. No entanto, também aumentou o número de linfócitos intraepiteliais ou não teve efeito histológico (Yoosuf e Makharia, 2019).

Uma disbiose no microbioma intestinal surge relacionada com o metabolismo do glúten, em doentes celíacos (Wu et al., 2021). Estudos sugerem desequilíbrio das bactérias comensais do organismo pelo consumo de antibióticos (Fasano e Flaherty, 2017). A sinergia entre gliadina e o microbioma intestinal ativa continuamente a resposta imune intestinal. Estudos sobre **administração de probióticos** sugerem restauração do microbioma intestinal (Wu et al., 2021). Um estudo observacional comparou a composição do microbioma intestinal em indivíduos saudáveis e em celíacos com disbiose persistente. As bactérias reconhecidas como saudáveis (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus spp.*) diminuem em número nos indivíduos com DIG implementada, enquanto bactérias prejudiciais, *Enterobacteriaceae spp.*, aumentam (Collado et al., 2008). Probióticos como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus spp.* (relacionados com o metabolismo da gliadina) podem ser adjuvantes na minimização de reações adversas causadas pela DIG e redução de anticorpos anti-TG2, apesar de resultados limitados na permeabilidade intestinal (Wu et al., 2021; Yoosuf e Makharia, 2019)

Uma investigação desenvolveu uma **vacina terapêutica**, através do potencial da imunoterapia antigénica específica (ASIT), adaptado a peptídeos imunodominantes reconhecidos por células T CD4+ específicas do glúten. A Nexvax2 visava uma resposta imune adaptativa dirigida por células T CD4 pró-inflamatórias contra peptídeos de glúten, eliminando sintomas induzidos pelo glúten e a libertação de citocinas, como a IL-2, em indivíduos celíacos positivos para HLA-DQ2.5 (Tye-Din et al., 2023). A solução a injetar continha três peptídeos de glúten sintéticos, parcialmente desamidados. Os resultados sugerem que a administração subcutânea de Nexvax2, duas vezes por semana, foi segura e bem tolerada. Os efeitos adversos mais frequentes foram náuseas, diarreia, dor de cabeça e abdominal e fadiga. No entanto, o tratamento com Nexvax2 não demonstrou benefício na modificação de sintomas digestivos

após consumo de 10g de glúten, nem em valores de IL-2. Por outro lado, a análise de biópsias duodenais demonstrou aumentos estatisticamente significativos na altura das vilosidades. Foi verificada uma tolerância a doses de manutenção de 900 µg de Nexvax2, evidenciada pela ausência de sintomas e não aumento na concentração sérica de IL-2. A Nexvax2 reduziu a liberação de IL-2 e aboliu a secreção de IFN γ estimulada por peptídeos de glúten (Tye-Din et al., 2023). O programa Nexvax2 revelou que náuseas e vômitos, em vez de diarreia, são os sintomas mais comuns causados pela exposição ao glúten, e mostraram que a liberação sistêmica de citocinas acompanha as reações agudas do glúten especificamente na DC. Apesar de não estarem ainda cumpridos os objetivos do estudo, este forneceu informações importantes no desenvolvimento de ASIT e desenho de futuros ensaios para terapias na DC.

Outros estudos promovem o uso de polímeros sequestradores de glúten, inibidores da enzima TG2, tratamentos incluindo anticorpos monoclonais anti-IL-15, antagonistas CCR9 e antagonistas integrais. Porém, são necessários resultados em ensaios clínicos de fase inicial (Freeman, 2020).

Numa abordagem diferente, estudos de prevenção foram também realizados. O “PreventCD” financiado pela EU, selecionou 1000 bebês que receberam 100mg de glúten até 12 meses de idade, ou permaneceram sem ingerir glúten até os 7 meses. O conceito seria que uma exposição precoce a quantidades mínimas de glúten poderia induzir tolerância, evitando resposta imune e o despoletar da DC. Contudo, não se obtiveram evidências significativas. Um estudo semelhante, liderado por Catassi, em 2004, envolvendo mais de 700 bebês, sugeriu que a introdução tardia do glúten na dieta atrasa o aparecimento da doença, sem efeitos na prevenção da mesma (Fasano e Flaherty, 2017).

Alternativas de tratamento da dieta sem glúten e de prevenção

Tabela I – Desenvolvimento de agentes farmacológicos. Alternativas de tratamento da dieta sem glúten e de prevenção da DC. Adaptado de Fasano e Flaherty, 2017.

Tratamento	Método	Investigação
Inibidor da zonulina (acetato de larotizide)	Bloqueia a zonulina e reduz a permeabilidade intestinal.	Estudos clínicos Fase IIb concluídos com sucesso, com planos em curso para novos estudos. Atualmente, resultados não são eficazes o suficiente.
Decompor os fragmentos indigestíveis do glúten evitando uma resposta imunitária	Tratamento com o medicamento ALV003.	ALV003: resultados promissores em vários estudos clínicos. Necessários mais estudos.
Inibidores da TG2	Impede a interação de TG2 com o glúten evitando o processo autoimune	Vários estudos em curso.
Administração de probióticos	Restauração do microbioma intestinal. Adjuvantes na minimização de reações adversas causadas pela DIG.	Novas pesquisas em curso.
Vacina terapêutica	Desenvolver a tolerância ao glúten através da vacinação com fragmentos de glúten selecionados.	Nexvax2: estudos clínicos em curso. Novos estudos potenciais de acordo com resultados não satisfatórios da vacina. Novas linhas de investigação.
Prevenção	Método	Investigação
Atrasar a introdução do glúten	Atrasar a introdução do glúten nos bebês até 1 ano de idade.	Nenhum medicamento: resultados promissores em vários ensaios. Estudo sem resultados viáveis no momento.
Modificar a introdução do glúten	Introduzir pequenas quantidades de glúten em crianças geneticamente suscetíveis a DC durante o período de amamentação.	PREVENTCD: projeto internacional patrocinado pelo 6º Programa-Quadro da União Europeia. Investigar a hipótese de desenvolvimento da tolerância precoce ao glúten. Sem resultados viáveis no momento.

9. O papel do farmacêutico na Doença Celíaca

A conscientização para uma doença cuja prevalência continua a aumentar, afetando milhões de indivíduos no mundo inteiro, é de extrema importância. Quer em países desenvolvidos, quer em desenvolvimento, é necessário informar a população, bem como a comunidade escolar e laboral, através de grupos de apoio de equipas especializadas na DC, como médicos, enfermeiros, nutricionistas, não devendo subestimar o farmacêutico.

O momento do diagnóstico representa um enorme desafio. A resposta típica de um indivíduo diagnosticado com DC pode ser demonstrada por raiva, frustração, ansiedade, depressão, negação, necessitando de apoio especializado. Os médicos assumem um papel fundamental no diagnóstico e nutricionistas e psicólogos na adesão à DIG (Lee, 2022). No entanto, o farmacêutico é dotado de conhecimento e inúmeras ferramentas eficazes na ligação empática com o utente. Não obstante a empatia na relação médico-utente, o farmacêutico pode ser mais um aliado fundamental na adesão à terapêutica, acompanhando o seu utente na mudança de hábitos alimentares e esclarecendo dúvidas.

É de notar que, no desenvolvimento de meios de diagnóstico, os farmacêuticos detêm conhecimento na área das ciências bioanalíticas, ajudando a desvendar novas ferramentas. O farmacêutico adota um papel fundamental nas terapias alternativas, conhecendo os mecanismos celulares e moleculares do nosso organismo, associados à DC. Ao serem desenvolvidos compostos farmacológicos, ou enzimas, procuram-se também novos alvos terapêuticos.

Numa investigação, em novos ensaios clínicos para possíveis novas terapias, o farmacêutico pode assumir um papel fundamental, pois é o especialista do medicamento, possuindo conhecimento atualizado farmacológico e tecnológico rigoroso, capaz de elevar novas investigações no tratamento da doença. O farmacêutico como agente de saúde reúne todas as condições na promoção rigorosa da literacia em saúde na comunidade, informando lares, escolas, associações, ou até empresas, transmitindo conhecimento sobre DC aos respetivos públicos, de modo a conhecerem a doença e divulgar os desafios enfrentados diariamente pelas pessoas afetadas. É de extrema importância evitar a rejeição/discriminação na sociedade pelo desconhecimento da doença. O glúten não está confinado ao trigo, estando presente em diversos materiais, incluindo algumas plasticinas, uma informação relevante em creches e escolas.

A presença do glúten nos medicamentos e suplementação requer a sensibilização dos médicos na prescrição e dos farmacêuticos durante a sua dispensa (Houmich, Ben e Admou, 2021). Os excipientes são fonte de ocultação de glúten, comumente utilizados na preparação de medicamentos na fase sólida, como diluente ou aglutinante. Os excipientes contendo glúten,

mesmo em pequenas quantidades, são amido, amido de glicerol, glicolato de amido, carboximetilamido, hidrolisado parcial de amido hidrogenado, amido modificado ou solúvel, óleo de germen de trigo, farelo de trigo, cevada e amilase. O tipo de excipientes difere entre medicamentos e laboratórios devendo o glúten ser indicado no folheto informativo e verificado pelo farmacêutico. O farmacêutico é crucial no aconselhamento de medicamentos e suplementação sem glúten, dispondo das melhores ferramentas e conhecimento para o realizar. Os fabricantes não são obrigados a divulgar se os produtos estão livres de contaminação por glúten, pelo que é importante a adoção de novas políticas no fabrico de medicamentos sem glúten por empresas farmacêuticas e produtores de excipientes. O farmacêutico é crucial na pesquisa detalhada da lista de excipientes em produtos devidamente certificados e regulamentados, indicando medicamentos seguros. Neste âmbito, um dos sítios de internet mais conhecidos é o *www.glutenfreedrugs.com*, concebido por farmacêuticos clínicos (Fasano e Flaherty, 2017).

Desde 2017, a *Food and Drug Administration (FDA)* emitiu uma orientação sobre glúten em medicamentos e rotulagem associada, recomendando aos fabricantes de medicamentos a inclusão na rotulagem “isento de glúten” (Houmich, Ben e Admou, 2021). No anexo III é apresentada uma lista não exaustiva de medicamentos contendo glúten. É de salientar que formulações como pomadas, comprimidos efervescentes, soluções orais, colírios, supositórios, gotas nasais e ampolas injetáveis, como regra geral, são isentas de glúten. A suplementação muitas vezes não sujeita a regulamentação rigorosa é, no entanto, muito procurada pelos indivíduos celíacos para alívio de sintomas persistentes, como probióticos. Alguns desses suplementos podem conter glúten e, sem um aconselhamento adequado por um farmacêutico ou investigação detalhada pelo doente, facilmente se assiste a um caso de contaminação cruzada (Catassi *et al.*, 2022).

Esta visão geral sobre prescrição e dispensa de medicamentos representa preocupações para médicos, nutricionistas e farmacêuticos (Houmich, Ben e Admou, 2021).

10. Conclusão

A doença celíaca é um distúrbio comum no mundo. A sua detecção e gestão precoce pode diminuir complicações de saúde a longo prazo, bem como custos de saúde e recursos.

A disponibilidade de biomarcadores específicos da doença celíaca é fundamental no diagnóstico, evitando casos não diagnosticados. Nos últimos 15 anos, tem havido um interesse crescente e apoios para programas de desenvolvimento na DC. Adicionalmente, o número de potenciais alvos terapêuticos e ensaios clínicos cresceu exponencialmente. Dadas as limitações da DIG, único tratamento eficaz disponível para a DC, as abordagens de tratamento adjuvante são cada vez mais investigadas. Diversos mecanismos de ação estão atualmente em ensaios clínicos, mas infelizmente muitas terapias falham na demonstração de eficácia.

Desenvolvimentos a nível da imunologia, genética e microbioma foram cruciais na gestão de ensaios clínicos e implementação de modelos inovadores de sucesso.

Sumariamente, como desafios, ainda existe pouco reconhecimento da doença e suas manifestações clínicas no mundo. A compreensão da patogénese da doença permanece limitada; no diagnóstico, há ainda a discordância sobre a necessidade de biópsia duodenal na confirmação da doença, elevada variabilidade existente entre ensaios anti-TG2 aplicação de critérios de diagnóstico inadequados, variabilidade entre interpretações de achados histológicos e escassez de patologistas experientes na análise de biópsias duodenais. A biópsia é um processo invasivo inadequado à monitorização dos indivíduos celíacos. Questões económicas relacionadas com financiamentos para novas pesquisas/investigações são um problema para melhoria das condições em doentes celíacos.

Modelos de suscetibilidade genética e expressão transgénica de IL-15 têm sido essenciais para desvendar mecanismos de citotoxicidade epitelial, existindo já modelos humanizados expressando diferentes características da patogénese, uma ferramenta de pesquisa inestimável na pesquisa de novas terapias (Pinto-Sanchez *et al.*, 2021). Muitos candidatos farmacológicos para a DC estão em desenvolvimento, mas, à data, nenhum ainda se encontra na fase 3 de desenvolvimento. É necessária a promoção do desenvolvimento de novos testes e terapias pré-clínicas e estudos de compreensão da fisiopatologia da doença que possam conduzir a novos caminhos de investigação farmacológica, valorizando a qualidade de vida de indivíduos celíacos e procurando cura para a doença. No entanto, estas pesquisas são dispendiosas.

O farmacêutico pode assumir papel preponderante na DC, quer na divulgação de informação sobre os desafios existentes, quer no diagnóstico, ou em oportunidades de pesquisas futuras para novas terapias.

Bibliografia

- ANDERSEN, Vibeke *et al.* - Caesarean delivery and risk of chronic inflammatory diseases (Inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, coeliac disease, and diabetes mellitus): A population based registry study of 2,699,479 births in Denmark during 1973–2016. **Clinical Epidemiology**. . ISSN 11791349. 12:2020) 287–293. doi: 10.2147/CLEP.S229056.
- ANDERSON, Robert P. - Review article: Diagnosis of coeliac disease: a perspective on current and future approaches. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**. . ISSN 13652036. 56:S1 (2022) S18–S37. doi: 10.1111/apt.16840.
- CARATELLI, Veronica *et al.* - Liquid Biopsy beyond Cancer: A miRNA Detection in Serum with Electrochemical Chip for Non-Invasive Coeliac Disease Diagnosis. **Advanced NanoBiomed Research**. . ISSN 2699-9307. 2:9 (2022) 2200015. doi: 10.1002/anbr.202200015.
- CATASSI, Carlo *et al.* - Coeliac disease. **The Lancet**. . ISSN 1474547X. 399:10344 (2022) 2413–2426. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00794-2.
- CHANG, Denis *et al.* - Review article: Becoming and being coeliac—special considerations for childhood, adolescence and beyond. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**. . ISSN 13652036. 56:S1 (2022) S73–S85. doi: 10.1111/apt.16851.
- COLLADO, Maria Carmen *et al.* - Imbalances in faecal and duodenal Bifidobacterium species composition in active and non-active coeliac disease. **BMC microbiology**. 8:2008) 1–9.
- DIETERICH, Walburga *et al.* - Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. **Nature Medicine**. ISSN 1546-170X. 3:7 (1997) 797–801. doi: 10.1038/nm0797-797.
- EUROPEU, Parlamento; EUROPEU, Parlamento - Regulamento de execução (ue) n. 2014:2016) 2014–2017.
- FASANO, Dr. Alessio; FLAHERTY, Susie - **Dieta Sem Glúten**. 1ª Ed. ed. Loures : Alma dos Livros, 2017. ISBN 978-989-99933-2-7.
- FREEMAN, Hugh James - Evaluation of Non-dietary Alternatives for Treatment of Adults With Celiac Disease. **Frontiers in Nutrition**. . ISSN 2296861X. 7:October (2020) 5–8. doi: 10.3389/fnut.2020.562503.
- G, Akshayaa *et al.* - Prevalence and management of vitamin D deficiency in children with newly diagnosed coeliac disease: cohort study. **Paediatrics and international child health**. England. . ISSN 2046-9055 (Electronic). 41:4 (2021) 247–252. doi: 10.1080/20469047.2021.1996089.

- GIBSON, Peter R. - Coeliac disease in 2022. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**. . ISSN 13652036. 56:S1 (2022) S1–S2. doi: 10.1111/apt.17100.
- HANCI, Ozan; JEANES, Yvonne M. - Are gluten-free food staples accessible to all patients with coeliac disease? **Frontline Gastroenterology**. . ISSN 20414145. 10:3 (2019) 222–228. doi: 10.1136/flgastro-2018-101088.
- HOUMICH, Taoufik BEN; ADMOU, Brahim - Celiac disease: Understandings in diagnostic, nutritional, and medicinal aspects. **International Journal of Immunopathology and Pharmacology**. . ISSN 20587384. 35:2021). doi: 10.1177/20587384211008709.
- J., FELIPE MOSCOSO; P., RODRIGO QUERA - Celiac Disease. a Review. **Revista Medica Clinica Las Condes**. . ISSN 25310186. 26:5 (2015) 613–627. doi: 10.1016/j.rmclc.2015.09.007.
- JEANES, Yvonne *et al.* - Intervention improves knowledge of gluten-free foods and dietary adherence in adults with coeliac disease. **Proceedings of the Nutrition Society**. . ISSN 0029-6651. 79:OCE2 (2020) 2020. doi: 10.1017/s0029665120002268.
- JEANES, Yvonne *et al.* - Intervention improves knowledge of gluten-free foods and dietary adherence in adults with coeliac disease. **Proceedings of the Nutrition Society**. . ISSN 0029-6651. 79:OCE2 (2020) E278. doi: 10.1017/S0029665120002268.
- KIVELÄ, Laura *et al.* - Lack of long-term follow-up after paediatric-adult transition in coeliac disease is not associated with complications, ongoing symptoms or dietary adherence. **United European Gastroenterology Journal**. . ISSN 20506414. 8:2 (2020) 157–166. doi: 10.1177/2050640619900077.
- LAMBERT, Kelly; FICKEN, Caitlin - Cost and affordability of a nutritionally balanced gluten-free diet: Is following a gluten-free diet affordable? **Nutrition & Dietetics**. 73:1 (2016) 36–42. doi: <https://doi.org/10.1111/1747-0080.12171>.
- LAURIKKA, Pilvi *et al.* - Review article: Systemic consequences of coeliac disease. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**. . ISSN 13652036. 56:S1 (2022) S64–S72. doi: 10.1111/apt.16912.
- LEE, Anne R. - Review article: Dietary management of coeliac disease. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**. . ISSN 13652036. 56:S1 (2022) S38–S48. doi: 10.1111/apt.16974.
- LEO, Luigina DE *et al.* - Diagnostic accuracy and applicability of intestinal auto-antibodies in the wide clinical spectrum of coeliac disease. **EBioMedicine**. . ISSN 23523964. 51:(2020) 102567. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.11.028.

- LOGAN, Michael *et al.* - Intestinal fatty acid binding protein is a disease biomarker in paediatric coeliac disease and Crohn's disease. **BMC Gastroenterology**. . ISSN 1471230X. 22:1 (2022) 1–9. doi: 10.1186/s12876-022-02334-6.
- LU, Chong *et al.* - A fatal outcome in a patient with coeliac disease who suspended a strict gluten-free diet: a case report. **Journal of International Medical Research**. . ISSN 14732300. 49:12 (2021). doi: 10.1177/03000605211061042.
- MAKHARIA, Govind K. *et al.* - Review article: Epidemiology of coeliac disease. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**. . ISSN 13652036. 56:S1 (2022a) S3–S17. doi: 10.1111/apt.16787.
- MAKHARIA, Govind K. *et al.* - The global burden of coeliac disease: opportunities and challenges. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**. . ISSN 17595053. 19:5 (2022b) 313–327. doi: 10.1038/s41575-021-00552-z.
- MARSILIO, Ilaria *et al.* - Quality-of-life evaluation in Coeliac patients on a gluten-free diet. **Nutrients**. . ISSN 20726643. 12:10 (2020) 1–10. doi: 10.3390/nu12102981.
- MEIJER-BOEKEL, Caroline *et al.* - Early diagnosis of coeliac disease in the Preventive Youth Health Care Centres in the Netherlands: Study protocol of a case finding study (GLUTENSCREEN). **BMJ Paediatrics Open**. . ISSN 23999772. 5:1 (2021) 1–6. doi: 10.1136/bmjpo-2021-001152.
- MELINI, Valentina; MELINI, Francesca - Gluten-free diet: Gaps and needs for a healthier diet. **Nutrients**. . ISSN 20726643. 11:1 (2019). doi: 10.3390/nu11010170.
- MUHAMMAD, H.; REEVES, S.; JEANES, Y. M. - Identifying and improving adherence to the gluten-free diet in people with coeliac disease. **Proceedings of the Nutrition Society**. . ISSN 14752719. 78:3 (2019) 418–425. doi: 10.1017/S002966511800277X.
- OLAZAGOITIA-GARMENDIA, Ane *et al.* - Gluten-induced RNA methylation changes regulate intestinal inflammation via allele-specific XPO1 translation in epithelial cells. **Gut**. . ISSN 14683288. 71:1 (2022) 68–77. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322566.
- PANAGIOTOU, S.; KONTOGIANNI, M. D. - The economic burden of gluten-free products and gluten-free diet: a cost estimation analysis in Greece. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**. 30:6 (2017) 746–752. doi: <https://doi.org/10.1111/jhn.12477>.
- PINTO-SANCHEZ, M. Ines *et al.* - Society for the Study of Celiac Disease position statement on gaps and opportunities in coeliac disease. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**. . ISSN 17595053. 18:12 (2021) 875–884. doi: 10.1038/s41575-021-00511-8.
- RASMUSSEN, Sisse Nygaard; VIGRE, Håkan; MADSEN, Charlotte Bernhard - Risk of consuming products with or without precautionary wheat or gluten labelling for persons with coeliac

- disease. **Food and Chemical Toxicology**. . ISSN 18736351. 166:June (2022) 113231. doi: 10.1016/j.fct.2022.113231.
- TYE-DIN, J. A. - Review article: Follow-up of coeliac disease. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**. . ISSN 13652036. 56:S1 (2022) S49–S63. doi: 10.1111/apt.16847.
- TYE-DIN, Jason A. *et al.* - Efficacy and safety of gluten peptide-based antigen-specific immunotherapy (Nexvax2) in adults with coeliac disease after bolus exposure to gluten (RESET CeD): an interim analysis of a terminated randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**. . ISSN 24681253. 2023) 1–12. doi: 10.1016/s2468-1253(22)00428-9.
- WU, Xingxing *et al.* - Gastrointestinal microbiome and gluten in celiac disease. **Annals of Medicine**. . ISSN 13652060. 53:1 (2021) 1797–1805. doi: 10.1080/07853890.2021.1990392.
- YOOSUF, Shakira; MAKHARIA, Govind K. - Evolving therapy for celiac disease. **Frontiers in Pediatrics**. . ISSN 22962360. 7:MAY (2019) 1–18. doi: 10.3389/fped.2019.00193.

Anexos

Anexo I – Características dos Distúrbios relacionados com o glúten (Fasano e Flaherty, 2017).

Anexo II – Listagem de ingredientes/excipientes indicando a presença ou ausência de glúten. [Houmich, Ben e Admou, 2021]

Anexo III – Listagem não exaustiva de medicamentos isentos de glúten ou que contêm glúten na sua composição [Houmich, Ben e Admou, 2021].

Anexo I

Características dos Distúrbios relacionados com o glúten (Fasano e Flaherty, 2017).

	Doença Celíaca (DC)	Sensibilidade ao glúten (SG)	Alergia ao Trigo (AT)
Exposição/ início sintomas	Semanas – Anos	Horas – Dias	Minutos – Horas
Patogénese	Imunidade inata e adaptativa	Imunidade? (Imunidade Inata?)	Resposta imune alérgica
HLA	HLA-DQ2/8 restrito (~97% de casos positivos)	Não HLA-DQ2/8 restrito (50% DQ2/8 de casos positivos)	Não HLA-DQ2/8 e HLA-DQ2 restrito (35% positivos)
Anticorpos	Quase sempre presente	Sempre ausente	Sempre ausente
Enteropatia	Quase sempre presente	Sempre ausente (ligeiro aumento nos linfócitos intraepiteliais)	Sempre ausente (eosinófilos na lamina própria)
Sintomas Intestinais e Extraintestinais	Indistinguível da SG e da AT com sintomas GI	Indistinguível da DC e da AT com sintomas GI	Indistinguível da DC e da SG

Anexo II

Listagem de ingredientes/excipientes indicando a presença ou ausência de glúten. (Houmich, Ben e Admou, 2021).

Presença de glúten	Ausência de glúten
<ul style="list-style-type: none">• Amido de cereais proibidos (trigo, cevada, centeio, aveia)• Amilase• Proteínas vegetais de cereais proibidos• Aglutinante de proteína vegetal• Malte ou “extrato” de malte• Agentes anti aglomerantes (pastas de frutas e espessantes)• Pão (farinha de trigo); trigo• <i>Kamut</i> (trigo espécie antiga)• Bulgur• Aveia (preparação de grãos de cereais), aminoácidos vegetais• Gelificantes (sem mais detalhes)• Polipeptídeos ou proteínas vegetais• Aglutinante de proteína (sem mais detalhes)• <i>Triticale</i> (trigo e centeio híbrido)	<ul style="list-style-type: none">• Amido de cereais autorizados• Sabor de malte• Dextrina• Maltodextrina• Xarope de glicose• Glutamato• Gelatina• Lecitina• Aminoácidos vegetais• Aglutinantes de proteínas vegetais• Espessantes (alfarroba, goma xantana)• Agentes de textura (alginatos, carragenos)
Aditivos que podem conter glúten (E1400 a I451)	Todos os aditivos de E+3 dígitos
<ul style="list-style-type: none">• E1400: Dextrinas, amido torrado• E1401: Amido tratado com ácido• E1402: Amido tratado com alkalis• E1403: Amido branqueado• E1404: Amido oxidado• E1405: Amidos tratados com enzimas• E1410: Amido fosfato• E1411: Glicerol diamido• E1412: Fosfato de diamido• E1413: Fosfato de diamido fosfatado• E1414: Fosfato de diamido acetilado• E1420: Amido acetilado• E1421: Amido de acetato de vinil acetilado• E1422: Adipato de diamido acetilado• E1413: Diamido glicerol acetilado• E1440: Amido hidroxipropilado• E1442: Fosfato de diamido hidroxipropilado• E1443: Glicerol de diamido hidroxipropilado	<ul style="list-style-type: none">• E 620 a 625: Glutamato (intensificador de sabor)• E 406: Agar agar• E 407: Carrageninas• E 410: Farinha de alfarroba• E 412: Goma de guar• E 440a: Pectinas• E 460: Celulose• E 413: Borracha, tragacanto• E 414: Goma arábica• E 415: Goma xantana• E411: Goma aveia (não adequado a intolerantes ao glúten)• Todos os aditivos de E+3 dígitos+1 letra

Anexo III

Listagem não exaustiva de medicamentos isentos de glúten ou que contêm glúten na sua composição (Houmich, Ben e Admou, 2021).

Medicamento (Fabricante)	Forma e Formulação	Estado de glúten
- Alopurinol (Mylan)	- comprimido de 300mg	Não contém glúten
- Solução de aminoácidos (B. Braun)	- injeções de 10% e 15%	Não contém glúten
- Azacitadina (Celgene)	- injeção de 100mg	Não contém glúten
- Corante de contraste de sulfato de bário (EZ EM CANADA)	- 9,5 g em suspensão de 23,5 g	Não contém glúten
- Solução de dextrose (Hospira)	- injeção de 5%	Não contém glúten
- Difenoxilato/atropina (Mylan)	- comprimido de 2,5 mg/ 0,025 mg	Não contém glúten
- Doxiciclina (Mylan)	- comprimido de 100mg	Não contém glúten
- Sabonete (Ecolab)	- não aplicável	Não contém glúten
- Levocetirizina (Dr. Reddy's)	- comprimido de 5mg	Não contém glúten
- Linezolida (Pfizer)	- 100 g/5 mL de suspensão	Não contém glúten
- Emulsão lipídica (Fresenius kabi)	- injeções de 10%, 20% e 30%	Não contém glúten
- Loperamida (Mylan)	- Cápsula 2mg	Não contém glúten
- Losartan (Mylan)	- comprimidos de 25 e 50mg	Não contém glúten
- Óxido de magnésio (McKesson)	- comprimido de 400mg	Não contém glúten
- Mentol/cânfora (Geritrex)	- 0,5%/0,5% loção	Não contém glúten
- Metaxalona (Amneal)	- comprimido de 800mg	Não contém glúten
- Morfina (Hospira)	- injeções de 2 e 4mg	Não contém glúten
- Pomalidomida (Celgene)	- cápsulas de 1, 2, 3 e 4mg	Não contém glúten
- Proclorperazina (Mylan)	- comprimido de 5mg	Não contém glúten
- Rosuvastatina (AstraZeneca)	- comprimidos de 5, 10, 20 e 40 mg	Não contém glúten
- Salsalato (Amneal)	- comprimidos de 500 e 750mg	Não contém glúten
- Paracetamol (acetaminofeno) (McNeil)	- comprimido de 325mg	Possivelmente contém glúten
- Paracetamol (acetaminofeno) (McNeil)	- cápsula de 500mg	Possivelmente contém glúten
- Aciclovir (Teva)	- cápsula 200mg	Possivelmente contém glúten
- Aciclovir (Teva)	- comprimido de 400mg	Possivelmente contém glúten
- Alopurinol (Watson)	- comprimido de 300mg	Possivelmente contém glúten
- Amlodipina (Teva)	- comprimido de 5mg	Possivelmente contém glúten
- Amoxicilina (Sandoz)	- suspensão de 400mg/5mL	Possivelmente contém glúten
- Amoxicilina/ácido clavulânico (Sandoz)	- comprimidos de 500 e 875 mg	Possivelmente contém glúten
- Apixabano (Bristol-Meyers Squibb)	- comprimidos de 2,5 e 5mg	Possivelmente contém glúten
- Aripiprazol (Otsuka)	- 2, 5, 10, 15, 20 e 30mg comprimidos	Possivelmente contém glúten
- Atazanavir (Bristol-Meyers Squibb)	- Cápsulas de 150, 200 e 300mg	Possivelmente contém glúten
- Bntalbitol/acetaminofeno/cafeína (Qualitest)	- comprimido de 325mg/50mg/40mg	Possivelmente contém glúten
- Celecoxib (Pfizer)	- Cápsulas de 50, 100, 200 e 400mg	Possivelmente contém glúten
- Cefalexina (Teva)	- Cápsula 500mg	Possivelmente contém glúten
- Ciprofloxacina (Watson)	- comprimidos de 250 e 500mg	Possivelmente contém glúten
- Clindamicina (Watson)	- cápsula 150mg	Possivelmente contém glúten
- Dabigatran (Boehringer Ingelheim)	- cápsulas de 75 e 150mg	Possivelmente contém glúten
- Darunavir (Janssen)	- comprimidos 75, 150, 400, 600, 800 mg	Possivelmente contém glúten
- Darunavir (Janssen)	- suspensão de 100mg/mL	Possivelmente contém glúten
- Dextrano/hidroxipropilmetilcelulose (Alcon)	- solução oftálmica 0,1%/ 0,3%	Possivelmente contém glúten

Medicamento (Fabricante)	Forma e Formulação	Estado de glúten
- Difenidramina (Majoc)	- comprimidos de 25 e 50mg	Possivelmente contém glúten
- Difenidramina (Qualitest)	- 12,5 mg/5mL de líquido	Possivelmente contém glúten
- Difenoxilato/atropina (Greenstone)	- comprimido de 2,5mg/0,02 mg	Possivelmente contém glúten
- Emticitabina/tenofovir (Gilead)	- comprimido de 200mg/300 mg	Possivelmente contém glúten
- Etinilestradiol/levonorgestrel (Watson)	- comprimido de 0,03mg/0,15 mg	Possivelmente contém glúten
- Etinilestradiol/noretindrona (Watson)	- comprimido de 0,035mg/1mg	Possivelmente contém glúten
- Etinilestradiol/norgestimato (Janssen)	- várias	Possivelmente contém glúten
- Etinilestradiol/norgestimato (Watson)	- várias	Possivelmente contém glúten
- Etinilestradiol/norgestrel (Watson)	- comprimido de 0,03mg/0,3 mg	Possivelmente contém glúten
- Etravirina (Janssen)	- comprimidos de 25, 100 e 200 mg	Possivelmente contém glúten
- Fluconazol (Teva)	- comprimido de 400mg	Possivelmente contém glúten
- Creme de hidrocortisona (Fongera)	- creme 0,5%	Possivelmente contém glúten
- Creme de hidrocortisona (Wyeth)	- 1% creme	Possivelmente contém glúten
- Succinato sódico de hidrocortisona (Pfizer)	- injeção de 100mg	Possivelmente contém glúten
- Imunoglobulina intravenosa (CSL Behring)	- injeções de 3, 6 e 12 g	Possivelmente contém glúten
- Levofloxacina (Lupin)	- comprimidos de 250 e 500mg	Possivelmente contém glúten
- Linezolid (Pfizer)	- comprimido de 600mg	Possivelmente contém glúten
- Lopinavir/zitonavir (AbbVie)	- 100mg/25mg e 200mg/50mg	Possivelmente contém glúten
- Lopinavir/zitonavir (AbbVie)	- solução de 80mg/20mg/mL	Possivelmente contém glúten
- Trisalicilato de magnésio (Silarx)	- solução de 500mg	Possivelmente contém glúten
- Maraviroc (VüV Healthcare)	- comprimidos de 150 e 300mg	Possivelmente contém glúten
- Multivitamínico com flúor (Qualitest)	- comprimido mastigável 0,25; 0,5; 1,0 mg	Possivelmente contém glúten
- Nimodipina (Arbor)	- solução de 3mg/mL	Possivelmente contém glúten
- Oxiconona de libertação imediata (Actavis)	- comprimidos de 15 e 30mg	Possivelmente contém glúten
- Pantoprazol (Dr. Reddy's)	- comprimidos de 20 e 40mg	Possivelmente contém glúten
- Cloreto de potássio (Upsher-Smith)	- comprimido de 20meq	Possivelmente contém glúten
- Rabeprazol (Eisai)	- comprimido de 20mg	Possivelmente contém glúten
- Ritonavir (AbbVie)	- comprimido de 100mg	Possivelmente contém glúten
- Ritonavir (AbbVie)	- solução de 80mg/mL	Possivelmente contém glúten
- Rivaroxabano (Janssen)	- comprimidos de 10, 15 e 20 mg	Possivelmente contém glúten
- Saquinavir (Genentech)	- cápsulas de 200 e 500mg	Possivelmente contém glúten
- Sitagliptina (Merck)	- comprimidos de 25, 50 e 100 mg	Possivelmente contém glúten
- Sulfametoxazol/trimetoprima DS (Amneal)	- comprimido de 800mg/160mg	Possivelmente contém glúten
- Telmisartan (Boehringer Ingelheim)	- comprimidos de 20, 40 e 80 mg	Possivelmente contém glúten
- Tramadol (Mylan)	- comprimido de 50mg	Possivelmente contém glúten
- Triazolam (Greenstone)	- comprimidos de 0,125 e 0,25 mg	Possivelmente contém glúten
- Valsartan (Novartis)	- comprimidos de 40, 80, 160 e 320 mg	Possivelmente contém glúten
- Vancomicina (Baxter)	- injeção de 1 g	Possivelmente contém glúten
- Nebivolol (Forest)	- comprimidos de 2,5, 5, 10 e 20 mg	Contém glúten
- Tramadol (Amneal)	- comprimido de 50mg	Contém glúten