



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Margarida Costa Ribeiro

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Fitoterapia na Doença de Crohn” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. João Maia, da Dra. Cláudia Gama e do Professor Doutor Artur Figueirinha, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Margarida Costa Ribeiro

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Fitoterapia na Doença de Crohn” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. João Maia, da Dra. Cláudia Gama e do Professor Doutor Artur Figueirinha, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2022

Eu, Ana Margarida Costa Ribeiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017266703, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Fitoterapia na Doença de Crohn” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da Unidade Curricular “Estágio”.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda ou 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, 9 de setembro de 2022.

Ana Margarida Costa Ribeiro

(Ana Margarida Costa Ribeiro)

***“Sê tudo em cada coisa. Põe quanto és
No mínimo que fazes.”***

Fernando Pessoa

Agradecimentos

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, a Melhor Faculdade do País, por me acolher tão bem e por se pautar pela excelência que nos torna, num futuro próximo, melhores profissionais.

Ao Professor Doutor Artur Figueirinha, pela ajuda, disponibilidade, simpatia e dedicação ao longo de toda a redação da Monografia.

À Professora Ana Simões, pela disponibilidade imediata e apoio imprescindível na revisão da presente Monografia.

Ao Rogério Pinto, primo do coração, e ao João, o amigo de todas as horas, pelo auxílio na formatação do presente Documento.

A toda a equipa da Farmácia Machado, por todos os ensinamentos e por me mostrarem que a excelência se consegue através do amor pelo que fazemos e à Marta, a companheira desta aventura e, agora, amiga.

À equipa da Bluepharma, pela oportunidade, disponibilidade, conhecimentos transmitidos e pelas bases indispensáveis que me ofereceram.

À família: Aos meus pais, por tudo o que fazem por mim, a cada dia de vida. Os que sofrem comigo as minhas lágrimas e festejam os meus sorrisos. Mãe, foste coragem, conselho, força e porto de abrigo. Pai, foste a alegria e confiança. Obrigada por me darem esta oportunidade e por acreditarem em mim. À minha querida irmã, companheira de vida, que do longe, faz (sempre) o perto. Aos avós, que sempre rezaram por mim. A toda a restante família, tios, primos, padrinhos, sinónimo de união, resiliência, sabedoria, felicidade e muito amor. Ensinaram-me a nunca desistir. Isto é também por e para vocês.

Aos meus amigos: Os de sempre, obrigada por estarem comigo em todos os momentos. Os que Coimbra me deu, sou grata por tornarem estes 5 anos ainda mais intensos e felizes. Ficam para a vida.

Ao Núcleo de Estudantes de Farmácia da Associação Académica de Coimbra e todos os envolvidos, por ter sido a melhor experiência da minha vida académica.

A ti Coimbra, por teres sido Casa. Serás para sempre minha.

“Ficam histórias e segredos teus, fica a saudade no adeus!”

Índice

PARTE I: RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Lista de Abreviaturas.....	9
1 Introdução.....	10
2 Análise SWOT	10
2.1 Pontos Fortes.....	11
2.1.1 Equipa da FM.....	11
2.1.2 Localização e Fidelização dos Utentes.....	11
2.1.3 Protocolo com a Liga Portuguesa Contra o Cancro	12
2.1.4 Protocolo com a VALORMED.....	12
2.2 Pontos Fracos.....	12
2.2.1 Preparação de Medicamentos Manipulados	12
2.2.2 Produtos de Uso Veterinário	13
2.3 Oportunidades	13
2.3.1 Novo Módulo de Atendimento Sifarma®	13
2.3.2 Avaliação Nutricional e Aconselhamento Dermocosmético Personalizado	13
2.4 Ameaças.....	14
2.4.1 Intervenções na Rua Bernardo Albuquerque.....	14
2.4.2 Pandemia COVID-19	14
3 Casos Clínicos.....	15
4 Conclusão.....	15
5 Referências Bibliográficas.....	16
6 Anexo - Casos Clínicos.....	18

PARTE II: RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Lista de Abreviaturas.....	22
1 Introdução.....	23
2 A Bluepharma	23
3 Análise SWOT	24
3.1 Pontos Fortes.....	24
3.1.1 Sessão de Integração e Acolhimento na Bluepharma	24
3.1.2 Formação Contínua	25
3.1.3 Metodologia Kaizen.....	25
3.1.4 Equipa do CQ.....	26
3.1.5 Sistema de Comunicação Interna	26
3.1.6 Contacto com outras secções do CQ	27
3.2 Pontos Fracos.....	27
3.2.1 Limitação de equipamentos face ao número de analistas	27
3.3 Oportunidades	27

3.3.1 Realização de Entrevista para Candidatura ao Estágio Curricular	27
3.4 Ameaças.....	28
3.4.1 Período de duração do Estágio	28
4 Considerações Finais	28
5 Referências Bibliográficas.....	30

PARTE III: MONOGRAFIA

Lista de Abreviaturas.....	32
Resumo.....	34
Abstract.....	35
1 Introdução.....	36
2 Doenças Inflamatórias Intestinais.....	37
3 Doença de Crohn.....	38
3.1 Enquadramento Histórico	38
3.2 Definição, Epidemiologia, Sintomas	40
3.3 Etiologia	41
3.3.1 Fatores Genéticos	41
3.3.2 Fatores Ambientais	42
3.3.3 Microbiota Intestinal.....	43
3.4 Classificação.....	44
3.5 Diagnóstico	45
3.6 Tratamentos	48
3.6.1 Tratamento Nutricional	48
3.6.2 Tratamento Farmacológico.....	49
3.6.3 Tratamento Cirúrgico	52
4 Fitoterapia na Doença de Crohn	52
4.1 <i>Tripterygium wilfordii</i> Hook F.....	53
4.2 <i>Cannabis sativa</i> L.	58
4.3 <i>Artemisia absinthium</i> L.	61
4.4 <i>Boswellia serrata</i> L.....	63
4.5 <i>Pistacia lentiscus</i> L.	64
4.6 <i>Curcuma longa</i> L.....	66
5 Papel do Farmacêutico no Acompanhamento e Aconselhamento do Doente com DC....	67
6 Conclusão e Perspetivas Futuras	68
7 Referências Bibliográficas.....	70
8 Anexo	78

Índice de Ilustrações

Perspetivas Históricas da DC.....	39
Interação entre o NOD2 e o ATG16LI	42
Granuloma Não Caseoso típico da DC.....	45
Características Histológicas antes (A e B) e após (C e D) tratamento	57
Eficácia Endoscópica da Theracurmina.....	67

Índice de Tabelas

Tabela I: Comparação entre Doença de Crohn e Colite Ulcerativa.....	37
---	----

PARTE I: RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

- FARMÁCIA MACHADO -

Sob a orientação do Dr. João Maia



Lista de Abreviaturas

CHUC	Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra
EC	Estágio Curricular
FC	Farmácia Comunitária
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
FM	Farmácia Machado
FMUC	Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
IPOFG	Instituto Português de Oncologia
LIGA	Liga Portuguesa Contra o Cancro
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
SIGREM	Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SWOT	<i>Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>
UC	Unidade Curricular

I Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), cuja duração é de cinco anos, é constituído por um plano de estudos extremamente completo e exímio, que providencia o conhecimento adequado e que contempla um estágio curricular final, na Unidade Curricular (UC) “Estágio”, no segundo semestre do quinto ano.

Este estágio curricular (EC), com a durabilidade mínima de seis meses, tem de integrar, obrigatoriamente, a farmácia comunitária, segundo a Diretiva 2013/55/EU, do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013 (Artigo 44, n.º2).¹

A existência deste estágio é deveras fulcral, já que proporciona a aplicação dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso, bem como o experienciar de algumas das saídas profissionais possíveis. Deste modo, as decisões profissionais poderão, num futuro próximo, ser tomadas de forma mais consciente, no que ao mercado de trabalho diz respeito.

O presente relatório surge no âmbito do EC realizado em Farmácia Comunitária, na Farmácia Machado (FM), localizada na Rua Bernardo Albuquerque, em Celas, Coimbra, sob a orientação do Dr. João Maia, Diretor Técnico e Proprietário, e com a colaboração da restante equipa, constituída por três Farmacêuticos e um Técnico Auxiliar de Farmácia. Foi também parte integrante desta equipa, outra colega de estágio, Marta Faria, também ela estudante da FFUC. O mesmo teve a duração de quatro meses, tendo sido realizado no período de janeiro a abril de 2022. Com este estágio, consolidei os conhecimentos adquiridos e experienciei inúmeras atividades realizadas em seio da farmácia comunitária, como a receção e realização de encomendas, verificação de prazos de validade e *stocks*, armazenamento da medicação e contacto com o utente.

Este relatório tem como finalidade a avaliação do meu EC na FM, sob a forma de análise SWOT (*Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*), que se refere a quatro fatores, dois internos, pontos fortes e pontos fracos, e dois externos, oportunidades e ameaças.²

2 Análise SWOT

A análise SWOT encontram-se dividida em quatro fatores, internos e externos, como já referenciado. Os pontos fortes relacionam-se com as vantagens existentes em relação à concorrência, enquanto que os pontos fracos estão associados às desvantagens. As oportunidades revelam quais os aspetos positivos com potencial de aumentar a vantagem competitiva da farmácia e as ameaças os aspetos negativos.²

2.1 Pontos Fortes

2.1.1 Equipa da FM

A equipa técnica da FM é constituída por cinco elementos: o Dr. João Maia, Diretor Técnico e Proprietário, a Dra. Mariana Lopes, a Dra. Rita Garret e o Dr. João Teixeira, Farmacêuticos Substitutos e o Sr. Eduardo Cruz, Técnico Auxiliar de Farmácia.

Considero que esta é uma equipa dinâmica, prestável, empática e marcada por um profissionalismo notável, que a torna única. Destaco também a capacidade de adaptação às situações que foram surgindo ao longo de todo o meu estágio, bem como a promoção de proximidade e confiança entre o farmacêutico e o utente, que potencia um elevado grau de satisfação deste último. Além disso, a equipa possuiu uma *checklist* de tarefas, o que permite uma boa organização interna, já que cada elemento é responsável por determinadas funções. Por último, referir que toda a equipa foi excelente na integração dos estagiários, dado que todos os valores referidos anteriormente, aliados ao bom ambiente, cooperação e espírito de entre ajuda, facilitaram todo o processo de aprendizagem, tanto pessoal como profissional.

2.1.2 Localização e Fidelização dos Utentes

A FM, localizada na Rua Bernardo Albuquerque, em Celas, Coimbra, encontra-se numa zona de extrema movimentação, albergando, por isso, uma variedade de utentes nomeadamente: estudantes, dada a proximidade a várias instituições de ensino como a FFUC, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC), Instituto Superior Miguel Torga e Escola Superior de Enfermagem; utentes de várias instituições de saúde existentes nessa mesma zona, como o Instituto Português de Oncologia (IPOFG), Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra (CHUC), Unidade de Saúde Familiar Cruz de Celas, entre outros consultórios privados; e, ainda, moradores da zona.

Considero que isto é um ponto forte, na medida em que o público alvo é diversificado, fazendo, por isso, com que existam inúmeros casos e situações diferentes, que nos permitem fazer um aconselhamento individualizado e personalizado. Além disso, entendo que o contacto com as várias faixas etárias é, de facto, benéfico, dado que torna possível o aconselhamento farmacoterapêutico nas diferentes idades.

Por outro lado, a Farmácia possuiu inúmeros utentes fidelizados, fruto do atendimento diferenciado, em produtos e serviços de excelência, mantendo o foco no cliente, promovendo a proximidade, permitindo uma maior interação e confiança com o mesmo, havendo, por isso, um acompanhamento a longo prazo, útil para ambas as partes.

2.1.3 Protocolo com a Liga Portuguesa Contra o Cancro

Dada a proximidade entre a FM e o IPOFG, foi possível a celebração de um protocolo entre a FM e a Liga Portuguesa Contra o Cancro (LIGA).

A LIGA é entidade de referência nacional no apoio ao doente oncológico e respetiva família. Assim, este protocolo visa o auxílio de doentes oncológicos que possuam dificuldades económicas, já que suporta, parcial ou integralmente, os custos da medicação associados ao tratamento do doente.³ Assim, cada doente oncológico, aquando da deslocação à farmácia para a aquisição dos medicamentos, deve fazer-se acompanhar de uma ficha de referência, documento que contempla as receitas abrangidas para a comparticipação e as quantidades que devem ser cedidas, bem como as respetivas receitas, manuais ou eletrónicas. Estas vendas são debitadas a crédito na conta da LIGA, sendo regularizadas no final de cada mês.

Para mim, esta foi, sem dúvida, uma das maiores forças do meu EC, já que permitiu o contacto rotineiro com doentes oncológicos, o que me fez compreender melhor os diferentes tipos de tratamento. Além disso, considero que a FM se sente extremamente honrada por apoiar causas como esta, que atualmente se demonstram de extrema importância.

2.1.4 Protocolo com a VALORMED

A FM possuiu um protocolo com a VALORMED, sociedade sem fins lucrativos, responsável pela gestão de resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso, de origem doméstica, através do Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (SIGREM).⁴ Assim, os utentes têm a possibilidade de deixar na farmácia as embalagens dos medicamentos cujo prazo de validade expirou, que já não usam ou que estejam vazias. Estas embalagens são deixadas num contentor próprio e, posteriormente, são enviadas através de um fornecedor.

Na minha opinião isto constitui também um ponto forte, já que a FM contribui para a consciencialização sobre a relevância da reciclagem destes produtos. Ao longo do estágio, inúmeras foram as pessoas que passaram pela FM para colocar no contentor esses medicamentos, o que se revelou positivo.

2.2 Pontos Fracos

2.2.1 Preparação de Medicamentos Manipulados

No plano curricular do MICEF, existe uma UC, denominada de Farmácia Galénica, onde os estudantes recebem instruções e informações acerca da preparação de manipulados. Um medicamento manipulado é *“qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado ou*

dispensado sob a responsabilidade do farmacêutico”.⁵ No entanto, devido ao aparecimento de produtos com a mesma finalidade, mas que não exigem preparação prévia, a preparação de manipulados tem sofrido uma diminuição nas farmácias comunitárias. Por outro lado, o custo para os elaborar é demasiado elevado para a rotação que têm na FM, dado que existem farmácias muito especializadas nesse campo dentro do raio de ação da FM. Posto isto, durante o meu EC não me foi possível proceder à preparação de nenhum medicamento manipulado, o que considero um ponto fraco.

2.2.2 Produtos de Uso Veterinário

Dado o posicionamento da FM, os animais domésticos existentes são principalmente os cães e os gatos. Ao longo do meu estágio, pude concluir que os produtos veterinários têm pouca rotação, havendo, por isso, uma reduzida quantidade e variedade dos mesmos. Para mim, isto revelou-se um ponto fraco, dado que não contactei com muitos casos destes. Com efeito, muito menos utentes se dirigiam à farmácia para adquirir produtos e, quando o faziam, já tinham planeada a compra. Considero que tive uma visão bastante limitada daquilo que é o “mundo” dos produtos veterinários, no entanto, ainda pude experienciar alguns atendimentos referentes a desparasitações internas e externas.

2.3 Oportunidades

2.3.1 Novo Módulo de Atendimento Sifarma®

Durante o meu estágio, trabalhei principalmente com o Sifarma® 2000, programa informático utilizado nas FC para gestão e atendimento. Porém, dada a existência de um novo módulo de atendimento do Sifarma®, desenvolvido recentemente, tive a oportunidade de conhecer algumas das suas funções e, de facto, perceber que é um programa mais rápido, focado e intuitivo, apesar de ainda apresentar algumas falhas. No novo módulo de atendimento, pude reportar os resultados dos testes rápidos de antigénio realizados na FM, bem como assistir a alguns atendimentos, o que me permitiu estar mais familiarizada com o programa, ainda que em curtos períodos de tempo.

2.3.2 Avaliação Nutricional e Aconselhamento Dermocosmético Personalizado

A FM possibilita, às terças feiras, no período da manhã, a realização de uma Avaliação Nutricional gratuita, efetuada por uma nutricionista, onde existe avaliação de parâmetros como o perímetro abdominal, índice de massa corporal, entre outros. Esta avaliação nutricional está inserida no Programa *Easyslim*, programa de emagrecimento, baseado em

evidência científica, que recorre ao uso de produtos alimentares e suplementos multivitamínicos e minerais, existentes na FM.⁶

Pontualmente, a FM tem também dias destinados ao Aconselhamento Dermocosmético, através da presença de uma *Skinexpert* da *Skinceuticals*, que executa um diagnóstico dermocosmético gratuito e personalizado, de acordo com o tipo de pele.

Considero que estes serviços são deveras essenciais para uma farmácia, dado que a mesma se destaca pela promoção de um estilo de vida saudável, a todos os níveis.

2.4 Ameaças

2.4.1 Intervenções na Rua Bernardo Albuquerque

A Câmara Municipal de Coimbra iniciou, recentemente, a requalificação de caminhos pedonais, para priorização da circulação pedonal, na Rua Bernardo Albuquerque, em Celas. Assim, a obra em execução implicou a circulação alternada de trânsito, com recurso a semáforos. A meu ver, isto constitui uma ameaça, dado que o condicionamento do trânsito na Rua da FM, aliado à falta de estacionamento, influenciaram, de forma negativa, a afluência ao estabelecimento, na qual se sentiu uma redução, pois, os utentes procuram, dentro do possível, rapidez e comodidade dos serviços. Numa sociedade que vive num intenso ritmo de trabalho, é essencial rentabilizar o tempo, onde a espera e o congestionamento do trânsito levam a que os utentes decidam por outra via, mais célere, escolhendo muitas vezes, outra farmácia. Por outro lado, as intervenções estão também implicadas na afluência de pessoas mais idosas, utilizadores frequentes das farmácias.

2.4.2 Pandemia COVID-19

Aquando do início do estágio em FC, o país ainda se encontrava assolado pela crise pandémica COVID-19. Naquele momento, encontrava-se em vigor a possibilidade de realização de quatro testes mensais, gratuitos, a cada utente do SNS. Assim, dada a afluência elevada à farmácia para a testagem, era necessário a existência de um espaço para o efeito, dispensando-se assim o gabinete de apoio ao utente. Posto isto, alguns serviços farmacêuticos deixaram de ser realizados durante esse período, o que me impediu de colocar em prática alguns dos conhecimentos adquiridos ao longo do MICEF, como a medição de parâmetros fisiológicos e bioquímicos. Por outro lado, a existência da proteção de acrílico em todos os balcões e o uso de máscara contribuiu também para a dificuldade de comunicação e entendimento entre o farmacêutico e o utente.

3 Casos Clínicos

Ao longo do meu EC, deparei-me com diversas situações clínicas, que me fizeram colocar em prática os conhecimentos adquiridos ao longo do MICF. As mesmas encontram-se relatadas em Anexo.

4 Conclusão

Após término do estágio em FC, posso referir que esta foi, sem dúvida, das melhores experiências que pude vivenciar ao longo destes cinco anos. Iniciei este estágio bastante motivada, mas também receosa, com o que estaria por chegar. Hoje, posso dizer que adorei vivenciar tudo aquilo que são as tarefas inerentes a um Farmacêutico em Farmácia Comunitária, desde o *backoffice*, ao atendimento e contacto com as pessoas.

Ainda que o soubesse, este estágio permitiu-me comprovar que o farmacêutico representa, claramente, a primeira linha de saúde à qual os utentes recorrem aquando da existência de algum problema de saúde ou possíveis dúvidas sobre certos tratamentos ou medicamentos. À parte disso, também os atendimentos que envolviam aconselhamento dermocosmético me permitiram ampliar o conhecimento desta área que tanto me interessa. Dado o pilar que a farmácia representa para a população, é essencial que haja uma contínua atualização dos conhecimentos outrora aprendidos, através da participação em formações internas e externas.

Considero que este estágio contribuiu para amplificar, ainda mais, o meu interesse pela Farmácia Comunitária e tudo aquilo que a mesma representa. Apesar da minha estima por esta área, é fulcral referir que a equipa da FM contribuiu, em grande parte, para que tal interesse aumentasse. Por isso, só posso estar grata a cada um deles, por me mostrarem que ser farmacêutico é, realmente, algo extraordinário.

Termino com um agradecimento a toda a equipa da Farmácia Machado, pela disponibilidade, simpatia, dinamismo, partilha e companheirismo. Agradeço também à companheira desta caminhada, a Marta, que permitiu que esta etapa fosse ainda mais brilhante e incrível. Foram, sem dúvida, um porto de abrigo e um pilar constante na minha vida. Ficam, com certeza, a amizade e os ensinamentos, que nunca esquecerei.

5 Referências Bibliográficas

1. Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho. (2013). *Jornal Oficial da União Europeia*. [Acedido a 23 de março de 2022]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:354:0132:0170:pt:PDF>
2. Kenton, W. (2022). *SWOT Analysis*. Investopedia. [Acedido a 15 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.investopedia.com/terms/s/swot.asp>
3. Missão, Objetivos, Princípios e Valores. *Liga Portuguesa Contra o Cancro*. [Acedido a 22 de fevereiro de 2022]. Disponível em: <https://www.ligacontracancro.pt/missao-objectivos-principios-e-valores/>
4. Quem somos. *VALORMED*. [Acedido a 20 de abril de 2022]. Disponível em: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>
5. Decreto-Lei n.º 95/2004. (22 de abril de 2004). *Legislação Farmacêutica Compilada*. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/067-A-DL_95_2004.pdf
6. DIETA EASYSLIM – Planos. [Acedido a 25 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.dietaeasySlim.com/plano>
7. Resumo das Características do Medicamento Imodium Plus 2 mg + 125 mg comprimidos. *INFARMED, I.P.* [Acedido a 25 de abril de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
8. Resumo das Características do Medicamento Imodium 2mg cápsulas. *INFARMED, I.P.* [Acedido a 27 de abril de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
9. Resumo das Características do Medicamento Aero-OM, 105 mg/ml, emulsão oral. *INFARMED, I.P.* [Acedido a 27 de abril de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
10. Resumo das Características do Medicamento Postinor, 1500 microgramas comprimido. *INFARMED, I.P.* [Acedido a 29 de abril de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
11. Magnésio Rapid. *Silfarma*. [Acedido a 15 de março de 2022]. Disponível em: <https://silfarmaplus.pt/produto/magnesio-rapid/>

12. Toleriane. *La Roche Posay*. [Acedido a 10 de março de 2022]. Disponível em: <https://www.laroche-posay.pt/toleriane>
13. Resumo das Características do Medicamento Strepfen Mel e Limão, 8,75 mg pastilhas. *INFARMED, I.P.* [Acedido a 13 de abril de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
14. Nizatin. *Sifarma*. [Acedido a 13 de abril de 2022]. Disponível em: <https://silfarmaplus.pt/produto/nizatin/>

6 Anexo – Casos Clínicos

Caso Clínico 1

Uma senhora dirigiu-se à farmácia com uma prescrição de Imodium Plus® para o seu marido. O Imodium Plus® é um medicamento que contém os seguintes princípios ativos: cloridrato de loperamida, que ajuda na redução da diarreia, através da diminuição da hiperatividade do intestino e o simeticone, que dispersa os gases que ficam retidos e acumulados no intestino, causando flatulência e cólicas.⁷ No entanto, quando apresentei a medicação à senhora, a mesma demonstrou preocupação com o facto da forma farmacêutica ser comprimidos, já que o seu marido apresentava uma sonda nasogástrica, impedindo-o de tomar essa mesma medicação. A senhora referiu ainda que, geralmente, costumava adquirir o Imodium® em cápsulas, dado que o conteúdo era mais fácil de administrar e que ainda tinha algumas cápsulas em casa. Expliquei que o Imodium® apenas apresentava o cloridrato de loperamida, não contendo o simeticone e que o mesmo era sujeito a receita médica.⁸ Assim sendo, sugeri à cliente que levasse o Imodium Plus®, para tomar quando estivesse em casa e com tempo de triturar a medicação e, além desse, levar o Aero-OM® gotas⁹, anti-flatulento que contém simeticone, para quando estivesse fora de casa, sem possibilidade de triturar a medicação, fazendo a combinação desse com o Imodium, já que assim conjugava os dois componentes presentes no Imodium Plus®.

Caso Clínico 2

Uma jovem deslocou-se à farmácia pedindo uma pílula do dia seguinte, dizendo que tinha tido relações sexuais desprotegidas e que, atualmente, não tomava nenhum tipo de contraceção oral. Questionei a mesma se a relação sexual teria sido há menos de 72 horas, ao que respondeu afirmativamente e, por isso, aconselhei a Postinor®, contracectivo de emergência de toma única, que contém levonorgestrel e que pode ser utilizado até 72 horas após a relação sexual desprotegida.¹⁰ Antes da cedência, expliquei que, em caso de vômitos 3 a 4 horas após a administração, seria necessário a repetição da toma, dado que o efeito estaria comprometido. Destaquei ainda a importância da contraceção de barreira aquando da existência de relações sexuais, prevenindo doenças sexualmente transmissíveis e gravidez indesejada ou até mesmo a possibilidade de contraceção oral.

Caso Clínico 3

Um rapaz, com cerca de 20 anos, encaminhou-se à farmácia e pediu auxílio na escolha de um suplemento para o cansaço muscular, dado que pratica natação e ia começar a ter treinos todos os dias da semana. Assim, aconselhei-o a adquirir Magnésio Rapid[®], um suplemento alimentar à base de magnésio e complexo de vitaminas e minerais, utilizado em casos de cansaço e fadiga, dado que o magnésio contribuiu para o normal funcionamento muscular, para um normal metabolismo produtor de energia e, associado ao mesmo, possui outros componentes, como o potássio, que também auxiliam nessa função.¹¹ Por fim, referi que devia tomar um comprimido por dia, após uma das refeições, à escolha.

Caso Clínico 4

M.L., de 20 anos, recorreu à farmácia para um aconselhamento dermocosmético da sua pele, que referiu ser bastante sensível, dado que tinha vindo a sentir sensação de repuxar e vermelhidão ao longo do dia. Por isso, procurara cuidados adequados ao seu tipo de pele.

Após análise da pele da utente, perguntei se tinha preferência pela marca ao que a mesma referiu ter predileção pela *La Roche Posay*[®]. Assim, apresentei-lhe a gama *Toleriane*, ideal para peles sensíveis, com ou sem tendência alérgica. Dado que M.L. apresentava vermelhidão e sensação de formigueiro, aconselhei o *Toleriane Sensitive Fluido*, para pele normal a mista, que suaviza, protege e hidrata, sendo ideal para peles sensíveis, normais a mistas, com sensação de formigueiro, repuxamento, secura ou vermelhidão. Referi que o mesmo pode ser aplicado no rosto e pescoço, de manhã e à noite. Além disso, para um cuidado mais completo do rosto, recomendei o uso de *Toleriane Caring Wash*, para a limpeza da pele, reforçando que a mesma deveria ser feita diariamente, de manhã e à noite, sendo o primeiro passo de uma rotina de *skincare*. Sugeri ainda um sérum hidratante, como o *Toleriane Ultra Dermallergo*, para utilizar antes do creme hidratante, por forma a hidratar em profundidade, reparar e reforçar a barreira cutânea. Aconselhei a aplicação de manhã e à noite, no rosto, pescoço e contorno dos olhos. M.L. apenas levou o *Toleriane Sensitive Fluido* e o *Toleriane Caring Wash*, referindo que o sérum ficaria para outra altura, caso gostasse de utilizar os produtos desta gama.

Caso Clínico 5

Um senhor foi até à farmácia para pedir umas pastilhas para a garganta e também algo para o nariz, que dizia estar entupido. Em primeiro lugar, perguntei-lhe se sentia dor na garganta ou apenas irritação, dado que, mediante isso, poderia aconselhar um antisséptico ou um anti-inflamatório, ao que me respondeu ter dor. Questionei ainda se tinha algum problema de saúde, ao que me retorquiu negativamente. Assim, aconselhei as pastilhas Strepfen[®], que

contêm 8,75mg de flurbiprofeno, com ação analgésica e anti-inflamatória, ideais para o alívio da dor de garganta. Informe-i que poderia fazer até cinco pastilhas por dia, em caso de necessidade, sendo que se recomenda a sua toma, no máximo, durante três dias.¹³ De seguida, recomende-i um descongestionante nasal, regenerador e hidratante da mucosa, o Nizatin®, dispositivo médico em spray, que contém Dexpantenol a 5% e uma solução isotónica. Indique-i que o utente devia proceder a uma ou duas pulverizações em cada narina, uma ou mais vezes por dia, consoante o necessário.

PARTE II: RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

- Bluepharma, Indústria Farmacêutica, S.A. -

Controlo de Qualidade

Sob a orientação da Dra. Cláudia Gama



Lista de Abreviaturas

AP's	<i>Analytical Procedures</i>
ATT	Transferência de Tecnologia Analítica
CQ	Controlo de Qualidade
EC	Estágio Curricular
GC	Cromatografia Gasosa
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
IF	Indústria Farmacêutica
LR	Laboratório de Rotina
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
RH	Recursos Humanos
SOP's	<i>Standard Operating Procedures</i>
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>

I Introdução

O Farmacêutico, agente da saúde e especialista do medicamento, pode atuar nas mais variadas vertentes do setor, nomeadamente na Farmácia Comunitária, Farmácia Hospitalar, Indústria Farmacêutica, Análises Clínicas, Assuntos Regulamentares, Investigação, entre outras. Assim, no final do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), em que existe a Unidade Curricular denominada “Estágio Curricular (EC)”, o aluno tem a oportunidade de enveredar por uma destas áreas. Desse modo, tive a possibilidade de realizar um estágio em Indústria Farmacêutica (IF), com a duração de três meses, com início a 2 de maio e término a 29 de julho, na Bluepharma, Indústria Farmacêutica, S.A. O meu estágio realizou-se no Departamento de Controlo de Qualidade (CQ), sob a orientação da Dra. Cláudia Gama e tutela da Dra. Isabel Lapa.

Este relatório tem como finalidade a avaliação do meu EC na Bluepharma e o mesmo encontra-se sob a forma de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), que se refere a quatro fatores, dois internos, pontos fortes e pontos fracos e dois externos, oportunidades e ameaças.¹

2 A Bluepharma

A Bluepharma foi inaugurada em 2001, em São Martinho do Bispo, Coimbra, resultado da aquisição de uma unidade industrial, pertencente à multinacional Bayer. Desde então, o seu crescimento tem sido notório, através da criação da Bluepharma Genéricos e do centro de I&D, no período entre 2001 e 2005. A sua presença aumenta a cada ano, estando em constante expansão, tanto a nível nacional como internacional. Entre 2006 e 2010, promoveu-se o lançamento do primeiro medicamento da empresa. No período de 2015 a 2020, decorreu a implementação do código ColorADD, o alfabeto das cores, nas embalagens da Bluepharma, iniciativa que teve como finalidade uma melhor interpretação e identificação de cores para daltónicos, através de cinco símbolos gráficos que representam as cores primárias. De momento, encontra-se em desenvolvimento a Unidade de Potentes, em Eiras, Coimbra.²

Pautada pela inovação, desenvolvimento e empreendedorismo, a Bluepharma é uma indústria que contém, atualmente, 750 colaboradores e 20 empresas, sendo três as principais: Bluepharma, Bluepharma Genéricos e Blueclinical. Possui ainda escritórios em países como a Angola, Estados Unidos da América e Moçambique.³

O meu EC, como supracitado, passou pelo Departamento de CQ. O CQ encontra-se dividido do seguinte modo:

- **Transferência de Tecnologia Analítica (ATT):** Responsável pela implementação de novos métodos de análise, que serão, mais tarde, utilizados no Laboratório de Rotina (LR), já que passam a constar nos AP's (*Analytical Procedures*);
- **Rotina:** Equipa que possuiu como função realizar toda a análise de produtos;
- **Amostragem:** Executa a colheita de amostras e o encaminhamento das mesmas;
- **Microbiologia:** Realiza o controlo microbiológico dos produtos, quando existe risco de contaminação microbiológica;
- **Documentação:** Responsável pela revisão de toda a documentação associada ao CQ, verificando que a mesma não tem erros. No caso da equipa associada ao ATT, a mesma baseia-se na análise de documentos relacionados com implementações e estudos;
- **Suporte ao CQ:** Apoio e auxílio ao Laboratório de Controlo de Qualidade.

Dentro da panóplia de possibilidades que o CQ apresenta, o meu EC passou pelo ATT. Assim, faço agora uma análise crítica do mesmo, através da análise SWOT.

3 Análise SWOT

3.1 Pontos Fortes

3.1.1 Sessão de Integração e Acolhimento na Bluepharma

No dia 2 de maio de 2022, iniciei o meu EC em IF na Bluepharma. Na semana anterior ao início do estágio, através de um contacto via *e-mail*, fui informada de que me deveria apresentar pelas 9h da manhã, no Edifício Principal, em São Martinho do Bispo, dado que iria ocorrer uma Sessão de Integração e Acolhimento. Esta, numa primeira parte, foi realizada pelo Dr. David Almeida, dos Recursos Humanos (RH), que fez um breve Enquadramento da Bluepharma, bem como da sua evolução histórica e, por último, da política dos RH. Posteriormente, foi atribuído a cada estagiário um tutor, responsável pelo acompanhamento e boa integração do mesmo. No meu caso, a minha tutora foi a Sandra Soeiro, que rapidamente teve a amabilidade de me dar a conhecer a restante equipa, onde cada colaborador abordou sucintamente qual o percurso e experiência profissional na empresa. Além disso, fez-me uma visita guiada às instalações do CQ, mostrando-me cada laboratório, determinadas particularidades, alguns equipamentos e qual o objetivo da equipa de ATT. Além disso, foi-me fornecido o material necessário para a execução das tarefas, sendo disponibilizado um computador, uma mochila, auscultadores e, dado a minha presença no laboratório de CQ, os

equipamentos de proteção individual, tais como batas, sapatos, óculos e uma semi-máscara de proteção.

De facto, considero este um dos maiores pontos fortes, que se revelou fulcral na minha integração, dado que, por um lado, me permitiu ter uma visão geral da empresa e, por outro, me fez sentir, rapidamente, muito acolhida, bem recebida e como parte integrante da equipa, o que contribuiu para o meu bem-estar e entusiasmo, desde o início.

3.1.2 Formação Contínua

Ao longo de todo o meu percurso na Bluepharma tive a oportunidade de participar em inúmeras formações, tanto presenciais como *online*, que me permitiram adquirir novos conhecimentos e que contribuíram para a minha evolução enquanto futura Farmacêutica.

Inicialmente, as formações tinham como finalidade a obtenção de um maior conhecimento sobre a empresa, sobre os seus sistemas de gestão interna, como por exemplo o *Success Factors* e o SISQUAL – Plataforma de Gestão de Tempos, e também um carácter mais geral, para uma melhor noção de temas como: Ambiente, Segurança e Saúde no Trabalho, Assuntos Regulamentares, Farmacovigilância, Qualidade, Boas Práticas de Fabrico e Melhoria Contínua. Para além destas, ao longo de todo o EC assisti a diversas outras formações, mais centralizadas no departamento onde me encontrava.

Para mim isto demonstrou ser extremamente vantajoso, visto que me permitiu melhorar o meu conhecimento acerca do CQ, o meu desempenho e prestação.

3.1.3 Metodologia Kaizen

Segundo Massaki Imai, Fundador do Kaizen Institute, a Metodologia *Kaizen* diz respeito à melhoria contínua que envolve todos os colaboradores, revelando-se um pilar a longo prazo para uma organização, que pretende trabalhar para o sucesso naquele que é o mercado competitivo que existe globalmente.⁴ Essa melhoria contínua permite criar valor para o cliente, promover melhorias no Gemba, isto é, no local onde ocorre a ação, fazer uma gestão visual e eliminar os MUDA (desperdícios), ou seja, todas as atividades que não acrescentam valor.

No CQ, no que ao ATT compete, existiam reuniões diárias, com o intuito de verificar o ponto de situação de cada membro da equipa. Além disso, no final de cada semana, havia uma avaliação geral da mesma, por parte de cada um. Era ainda estabelecido o plano de trabalho semanal, onde constavam as funções/objetivos que cada colaborador teria de alcançar na semana seguinte.

A aplicação da metodologia *Kaizen* na empresa, diariamente, constituiu uma base para o sucesso, dado que permite o reconhecimento de falhas, oportunidades, objetivos, metas e

respetivo planeamento estratégico para os atingir, verificação de resultados e implementação de soluções. Na minha opinião, isto representa uma mais-valia para a empresa e seus colaboradores, já que permite uma melhor organização e gestão do trabalho a ser cumprido.

3.1.4 Equipa do CQ

Atualmente, devido à situação pandémica vivenciada, a equipa do CQ encontra-se a funcionar por dois turnos, em horários desfasados e alternados. Por isso, numa semana fazia o horário das 7h30 às 16h e, na seguinte, das 14h30 às 23h e assim sucessivamente.

Um ponto que se demonstrou fulcral para que o meu EC fosse uma experiência gratificante e positiva, a todos os níveis, foi a equipa do CQ, uma equipa que considero dinâmica, motivada, dedicada e de um profissionalismo indescritível. Todos os colaboradores da Bluepharma, sem exceção, e em particular os do CQ, demonstraram, desde o primeiro dia, disponibilidade total. Por outro lado, o bom ambiente de trabalho contribuiu para que o meu estágio decorresse da melhor forma possível.

3.1.5 Sistema de Comunicação Interna

Na vanguarda da tecnologia e de um mundo cada vez mais digital, a Bluepharma, que prima sempre pela otimização e sucesso do trabalho desenvolvido, apresenta um sistema de comunicação interna extenso e adequado, que promove o bom funcionamento da mesma e a comunicação entre os cerca de 750 colaboradores.

Existe um Portal Interno de Comunicação, o *SharePoint*. Nele encontra-se toda a informação partilhada na plataforma, facilitando o acesso por parte dos colaboradores, já que centraliza toda a documentação existente, minimizando o tempo despendido na procura da mesma. Através deste portal interno, é possível aceder a diversas plataformas, nomeadamente: *Service Desk*, plataforma informática onde se podem solicitar serviços, alterações ou reportar erros/problemas; *Success Factors*, relacionada com o processo de formação e aprendizagem; *Veeva Vault*, atalho que permite o acesso a documentação relevante, como por exemplo SOP's, que potenciam a correta execução laboratorial de todos os procedimentos; o *SISQUAL* – Gestão de Tempos, entre outros *websites* de relevo. A IF possuiu também o *Microsoft Teams*, ferramenta bastante útil e intuitiva, que permite o contacto, por mensagem ou videochamada, entre os diversos departamentos e equipas, permitindo o agendamento de reuniões e formações que decorrem via *online*.

3.1.6 Contacto com outras secções do CQ

O CQ, como já referido anteriormente, encontra-se dividido em várias secções. Como é previsível, o meu estágio centrou-se maioritariamente nas funções inerentes ao ATT, o que me permitiu adquirir conhecimentos úteis e compreender melhor cada análise que observei. Além do ATT, tive ainda a oportunidade de, durante uma semana, acompanhar o trabalho no Laboratório das Dissoluções, onde pude perceber quais os tipos de dissoluções existentes (manual, automática e *online*), qual a constituição de um sistema de dissolução, bem como outras características, que me proporcionaram uma experiência ainda mais completa. Por outro lado, visto que o Laboratório do ATT é o mesmo que o da Rotina, consegui também observar um pouco do trabalho desenvolvido pela equipa da Rotina. Considerei de um enorme privilégio a possibilidade de visitar outras secções, uma vez que me permitiu alargar ainda mais os horizontes dentro da IF.

3.2 Pontos Fracos

3.2.1 Limitação de equipamentos face ao número de analistas

O laboratório do CQ contém profissionais do CQ e da Rotina. Dado o elevado número de pessoas no laboratório, conjuntamente com os inúmeros projetos e atividades que decorrem diariamente, por vezes, o tempo de espera torna-se maior do que o ideal para procedimentos base, como pesagens na balança e acertos do pH no potenciómetro. Além disso, há análises que exigem um número elevado de material de laboratório, como balões volumétricos, o que faz com que nem sempre estejam disponíveis na quantidade necessária. Por outro lado, a questão de quais os cromatógrafos de GC e HPLC disponíveis também se levanta com frequência, já que estão constantemente a ser utilizados.

Na minha ótica, isto constitui um ponto fraco, no entanto, é de ressaltar que, ao longo de todo o EC, tentou sempre fazer-se uma divisão planeada de trabalhos e equipamentos, de modo a conjugar o trabalho de todos.

3.3 Oportunidades

3.3.1 Realização de Entrevista para Candidatura ao Estágio Curricular

Aquando do momento de decisão sobre qual área escolher, além da farmácia comunitária, para realizar o meu EC, a IF foi logo uma hipótese. Assim, analisando as ofertas que estavam disponíveis, decidi candidatar-me ao EC na Bluepharma. Primeiramente, obtive o conhecimento de quais as áreas de atuação da empresa e os departamentos nos quais podia realizar a minha experiência. De seguida, elaborei uma lista onde coloquei as minhas opções,

por ordem de preferência. Posteriormente, todos os candidatos foram submetidos a uma entrevista, conduzida pelo Dr. David Almeida dos RH.

A Bluepharma é a única empresa, no leque de opções que a FFUC oferece, a levar a cabo entrevistas a indivíduos candidatos a EC. A meu ver, a realização da mesma tem uma função integradora, que nos esclarece sobre aquilo que a empresa espera de um estagiário, ao mesmo tempo que abre horizontes para o mundo do trabalho. Considero que esta é uma das maiores oportunidades do EC, dado que as entrevistas são pilares basilares para o processo de recrutamento em inúmeras empresas/locais de trabalho.

3.4 Ameaças

3.4.1 Período de duração do Estágio

O EC na Bluepharma teve a duração de três meses. Apesar de todos os conhecimentos adquiridos ao longo deste período temporal, considero que a sua curta duração influenciou a minha aprendizagem no ATT. As análises do ATT englobam procedimentos morosos, que nem sempre decorrem da forma como se gostaria e, por isso, muitas vezes a análise prolonga a sua duração para além do esperado. Assim sendo, ao longo deste período, assisti maioritariamente a técnicas como o HPLC. Um outro constrangimento sentido foi que, desde o início das minhas funções, apenas acompanhei dois projetos desde o princípio, fazendo com que o acompanhamento de outros fosse mais difícil, dado que não os seguia desde início. Creio, por tudo o que já referi, que a curta duração do estágio influenciou a minha progressão na IF.

4 Considerações Finais

Aquando do ingresso no Ensino Superior, não tinha um conhecimento tão aprofundado das inúmeras saídas profissionais que o MICF permite. Assim, ao longo de todo o curso, tive a oportunidade de ter conhecimento de cada uma delas, através das diferentes UC e sessões de esclarecimento. A IF sempre se revelou uma área de elevado interesse para mim e o facto da Bluepharma ser uma IF em constante proximidade com os estudantes contribuiu para a minha escolha aquando da decisão do EC.

Analisando globalmente o meu EC em IF, considero que este representou uma experiência única e benéfica, elevando os meus conhecimentos na área da Indústria, já que este representou o primeiro contacto que tive com a indústria e o papel do Farmacêutico na mesma. Foi um enorme privilégio desenvolver este estágio numa empresa de renome internacional que se pauta por valores como o rigor, qualidade, organização, espírito de equipa, profissionalismo, sendo o foco principal da sua atividade a excelência.

De realçar toda a equipa do CQ, particularizando o ATT, que me auxiliou ao longo de todo o meu percurso, transmitindo-me todos os ensinamentos necessários à realização das mais variadas tarefas. Sou eternamente grata a toda a equipa, pela disponibilidade, boa disposição e profissionalismo com que me brindaram. Um agradecimento especial à Sandra Soeiro, Rita Pinto e Andreia Anes, que foram as “professoras” desta caminhada tão bonita.

Neste EC tive ainda a possibilidade de alargar o meu leque de conhecimentos, já que, durante uma semana, estive no Laboratório Dissoluções e, por isso, faço um agradecimento a toda a equipa das Dissoluções. Maria Barreira e Daniel Branco – Obrigada por me acolherem com tanta amabilidade, carinho e profissionalismo.

Por tudo o que descrevi ao longo deste relatório, e em jeito de conclusão, posso reforçar que esta experiência foi extremamente enriquecedora, por todos os conhecimentos adquiridos. Com certeza são a base para um futuro mais promissor no mercado de trabalho.

5 Referências Bibliográficas

1. Kenton, W. (2022). *SWOT Analysis*. *Investopedia*. [Acedido a 15 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.investopedia.com/terms/s/swot.asp>
2. Empresa. *Bluepharma* [Acedido a 10 de maio de 2022]. Disponível em: <https://www.bluepharmagroup.com/pt/sobre-nos/empresa>
3. Pessoas. *Bluepharma*. [Acedido a 8 de maio de 2022]. Disponível em: <https://www.bluepharmagroup.com/pt/sobre-nos/pessoas>
4. Definição do Kaizen. *Kaizen Institute*.. [Acedido a 20 de maio de 2022]. Disponível em: https://pt.kaizen.com/o-que-e-kaizen#definition_kaizen

PARTE III: MONOGRAFIA

- FITOTERAPIA NA DOENÇA DE CROHN -

Sob a orientação do Professor Doutor Artur Figueirinha

Lista de Abreviaturas

Δ9-THC	Δ 9-TetraHidroCanabinol
2-AG	2-Araquidonoilglicerol
a.C	antes de Cristo
AEA	Anandamida
Anti – TNF	Anti-Fator de Necrose Tumoral
ATG16LI	<i>Autophagy related 16 like 1</i>
ATG4B	<i>Autophagy Related 4B Cysteine Peptidase</i>
CARD15	<i>Caspase Recruitment Domain 15</i>
CB1	Recetor Canabinóide do tipo 1
CB2	Recetor Canabinóide do tipo 2
CBD	Canabidiol
CBN	Canabidol
CDAI	Índice de Atividade da Doença de Crohn
CL	Cintilografia Leucocitária
COX	Ciclooxygenase
COX-2	Ciclooxygenase-2
CU	Colite Ulcerosa
DC	Doença de Crohn
DII	Doenças Inflamatórias Intestinais
ECCO	Organização Europeia de Crohn e Colite
ECAI	<i>Escherichia coli</i> aderente e invasiva
ECS	Sistema Endocanabinóide
EFSA	Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar
EMA	Agência Europeia do Medicamento
ESPGHAN	Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica
FAAH	Hidrolase da Amida dos Ácidos Gordos
FODMAP	Oligossacarídeos, Dissacarídeos, Monossacarídeos e Polióis Fermentáveis
Foxp3	<i>Forkhead box P3</i>
HBI	Índice de Harvey Bradshaw
IBDQ	Questionário de Doença Inflamatória Intestinal

IL23R	<i>Interleukin-23 receptor</i>
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
LI	Índice de Lemann
MDP	Dipeptídeo Muramil
MGL	Monoacilglicerol Lipase
MTC	<i>Medicina Tradicional Chinesa</i>
NF-κB	Fator Nuclear kappa B
NOD2	<i>Nucleotide-Binding Oligomerization Domain Containg 2</i>
PAMPs	Padrões Moleculares Associados a Patógenos
PBMC	Células Mononucleares do Sangue Periférico
PGE2	Prostaglandina E2
PCR	Proteína C Reativa
PPAR	Recetores Ativados pelo Proliferador Peroxisoma
PRRs	Recetores de Reconhecimento de Padrões
RIIP2	Domínio de Recrutamento da Proteína Caspase Adaptadora
RM	Ressonância Magnética
ROS	Espécies Reativas de Oxigénio
RNS	Espécies Reativas de Nitrogénio
SESCD	<i>Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease</i>
TC	Tomografia Computarizada
TGI	Trato Gastrointestinal
THC	Tetrahydrocannabinol
TLR	Recetores <i>Toll-Like</i>
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral-α
TPO	Triptolide
TPT	Triptolide
TRPVI	Recetor de Potencial Transitório do Tipo Vanilóide I
Treg	Células T reguladoras
TwHF	<i>Tripterygium wilfordii Hook F</i>
TWP	<i>T. wilfordii polyglycoside</i>
UT	Ultrassonografia Transabdominal

Resumo

A Doença de Crohn (DC) é uma condição inflamatória crônica, idiopática, que pode atingir todo o trato gastrointestinal e que afeta, geralmente, indivíduos jovens adultos. A DC possui períodos de remissão e agudização e a sua incidência tem vindo a aumentar ao longo dos anos. Apesar da sua etiologia desconhecida, pensa-se que a mesma está relacionada com fatores genéticos, ambientais e da microbiota intestinal. O diagnóstico passa por uma combinação de exames endoscópicos, radiológicos, histológicos e laboratoriais. Os principais sintomas da patologia são a diarreia crônica, perda de peso, dor abdominal, fadiga e anemia. Poderá ainda provocar complicações extraintestinais, nomeadamente estenoses, fístulas, abscessos e cancro.

O tratamento farmacológico da DC, que visa a redução dos sintomas, indução e manutenção da remissão, inclui corticosteroides, imunomoduladores e fármacos biológicos. Sabe-se que esta terapêutica medicamentosa não promove a cura definitiva da DC e, além disso, questões de segurança têm sido levantadas. Posto isto, a fitoterapia tem vindo a ser investigada para avaliar a sua utilidade no tratamento complementar e/ou alternativo da DC, onde diferentes plantas medicinais, como *Tripterygium wilfordii* Hook F, *Cannabis sativa* L., *Artemisia absinthium* L., *Boswellia serrata* L., *Pistacia lentiscus* L. e *Curcuma longa* L., assumem um papel importante. Note-se que, de momento, os estudos existentes são limitados, pelo que se revela necessário o desenvolvimento de novos estudos, que englobem um maior número de participantes, permitindo resultados mais robustos e com um grau de evidência maior.

Palavras-chave: Doenças Inflamatórias Intestinais, Doença de Crohn, Fitoterapia, Terapêutica Alternativa, Terapêutica Complementar.

Abstract

Crohn's disease is a chronic, idiopathic condition that can affect the entire gastrointestinal tract and, usually, affects young people. CD has periods of remission and exacerbation and its incidence has increased over the years. In spite of its unknown etiology, it is thought to be related to genetic, environmental and intestinal microbiota factors. The diagnosis involves a combination of endoscopic, radiological, histological and laboratorial tests. The main symptoms of the pathology are chronic diarrhea, weight loss, abdominal pain, fatigue and anemia. It may also cause extraintestinal complications, such as stenoses, fistulas, abscesses and cancer.

In order to reduce symptoms, induce and maintain remission, the pharmacological treatment of CD includes corticosteroids, immunomodulators and biologic drugs. It is known that this drug therapy does not result in the definitive cure of CD and safety issues have been raised. Thus, phytotherapy has been investigated to assess whether it is useful in the complementary and/or alternative treatment of CD. This monograph addresses certain medicinal plants such as *Tripterygium wilfordii* Hook F, *Cannabis sativa* L., *Artemisia absinthium* L., *Boswellia serrata* L., *Pistacia lentiscus* L. and *Curcuma longa* L. It should be noted that, at the moment, the existing studies are limited, so it is necessary to develop new studies, which include a larger number of participants, allowing more robust results, with a high degree of evidence.

Keywords: Inflammatory Bowel Diseases, Crohn's Disease, Phytotherapy, Alternative Therapy, Complementary Therapy.

I Introdução

Atualmente, afirma-se que o intestino é dos principais órgãos do organismo humano, conhecido por muitos como “segundo cérebro”, dada a contribuição extremamente relevante que este possui para se atingir um bem-estar geral. Assim, é cada vez mais importante cuidar do mesmo, através da adoção de estilos de vida e hábitos saudáveis. No entanto, segundo a Organização Mundial de Gastroenterologia, cerca de 20% da população apresenta problemas intestinais.^{1;2}

Dentro das afeções intestinais, destacam-se as Doenças Inflamatórias Intestinais, das quais se salienta a Colite Ulcerativa e Doença de Crohn. Estas apresentam algumas características clínicas e patológicas semelhantes e outras distintas, que serão desenvolvidas posteriormente.³

Segundo a portaria n.º 351/2017 do Diário da República¹, a DC é uma condição intestinal crónica, idiopática, de etiologia não conhecida, progressiva e que pode afetar todo o trato gastrointestinal. A prevalência da mesma tem aumentado ao longo dos anos, atingindo indivíduos adultos, jovens e maioritariamente em países desenvolvidos.⁴ Apesar da etiologia desconhecida, a DC tem sido associada a causas multifatoriais, incluindo fatores genéticos, imunológicos e/ou ambientais.^{4;5}

Sabe-se que a DC apresenta frequentemente períodos de remissão alternados com períodos de agudização e, desse modo, existe necessidade de um tratamento farmacológico diversificado para, por um lado, controlar os sintomas e, por outro, aumentar o período de remissão, evitando possíveis recaídas e complicações, que possam levar a intervenção cirúrgica. Quando se aborda a terapêutica farmacológica, a mesma tem um leque de opções variado, que pode incluir a utilização de corticosteroides, imunomoduladores e fármacos biológicos como os anticorpos.^{3;4} Atualmente, os doentes portadores de DC têm acesso a um regime especial de comparticipação de 100% por parte do Serviço Nacional de Saúde. No entanto, a prescrição tem de ser obrigatoriamente realizada por médicos especialistas em gastroenterologia e a dispensa deve ser feita em meio hospitalar.¹

Ainda que exista tratamento farmacológico, este apresenta certas desvantagens e levanta algumas questões de segurança, devido aos efeitos adversos que alguns medicamentos possuem. Desse modo, tem sido necessário efetuar a pesquisa e investigação de alternativas ou terapêuticas complementares, sendo a Fitoterapia uma das abordagens possíveis, ainda que mais estudos sejam necessários para demonstrar a eficácia e segurança de determinadas plantas medicinais ou dos seus constituintes.⁴

2 Doenças Inflamatórias Intestinais

Como referido anteriormente, quando se fala das DII, fala-se da CU e da DC, doenças autoimunes associadas ao trato gastrointestinal.⁶ A incidência (análise dos novos casos) e a prevalência (que contabiliza os casos existentes) da DII tem vindo a aumentar acentuadamente, principalmente a partir da segunda metade do século XX e início do século XXI, existindo uma maior prevalência na Europa e América do Norte.⁷ Apesar de serem doenças diferentes e separadas, estão intimamente relacionadas e interligadas e ambas afetam a qualidade de vida do doente.⁸ É possível distingui-las de acordo com determinadas características, nomeadamente quanto à localização, presença de anemia, achados da colonoscopia, dor abdominal e risco de cancro, como é possível verificar na tabela seguinte.⁹

Tabela 1: Comparação entre Doença de Crohn e Colite Ulcerativa. Adaptado de ⁹

	Doença de Crohn	Colite Ulcerativa
Localização	Todos os segmentos do trato gastrointestinal	Geralmente, apenas no cólon (a nível do reto)
Envolvimento/Espessura	Envolvimento transmural	Mucosa e submucosa
Anemia	+	++
Dor Abdominal	++	+
Sangramento Retal	+	++
Risco de Cancro do Cólon	++	++++

Legenda da tabela: + = Mais comum ou prevalente

A origem das DII, ainda que não esteja bem explícita e conhecida, pode ser dada como multifatorial. Por um lado, pensa-se que estão associadas a uma resposta imune desregulada que, posteriormente, leva à inflamação crónica do intestino. Sabe-se que a mucosa intestinal possui células inflamatórias posicionadas para atuar quando tal se revela necessário, provocando uma resposta inflamatória. No caso dos indivíduos saudáveis, estes possuem a capacidade de regular o estado inflamatório, através do mecanismo de *downregulation*, voltando a um estado de inflamação normal e controlada. No entanto, os doentes suscetíveis às DII tendem a permanecer num estado de inflamação crónica e exacerbada, já que não conseguem regular a inflamação.⁶ Por outro lado, a flora intestinal também tem um papel preponderante para uma resposta imune controlada e adequada, sendo que a microbiota intestinal é influenciada, a título de exemplo, pela dieta, pelo consumo de probióticos e prebióticos, entre

outros.¹⁰ Na DII a microbiota intestinal caracteriza-se por uma diversidade reduzida, tornando o hospedeiro mais suscetível à colonização por agentes patogénicos.¹¹

Além da desregulação da resposta imune, a DII pode ter outros fatores potenciadores, destacando-se os genéticos. Aproximadamente um em cada cinco indivíduos com DII apresenta histórico familiar da doença.⁶ Contribuições ambientais e estados como tabagismo, exposição crónica a anti-inflamatórios não esteroides e aspirina, o uso precoce e abusivo de antibióticos, apendicectomia, *stress* e fatores alimentares (dietas) são também possíveis influenciadores.^{11; 12} Na obstante, é relevante referir que ainda existem questões desconhecidas acerca da patogénese, do comportamento das doenças e dos fatores de inflamação.

Normalmente, os indivíduos com DC ou CU têm sintomas semelhantes, incluindo a diarreia persistente com sangue e muco nas fezes, dor abdominal, perda de peso e influxo de macrófagos e neutrófilos, mas o início e a duração dos sintomas podem variar.^{10; 13; 14} Para o diagnóstico e diferenciação da DII, deve recorrer-se ao padrão de ouro, ou seja, ao exame endoscópico. Dentro destes, a colonoscopia é o exame endoscópico mais usado.

Após o diagnóstico da doença, é imprescindível definir um tratamento adequado, tendo em conta que as DII não são curáveis. Os objetivos do tratamento são, assim, a minimização dos sintomas, melhoria da qualidade de vida, a nível físico, mental, social e profissional e a redução da progressão e possíveis complicações da doença.^{7; 13} Mediante o diagnóstico final, o tratamento da patologia (DC ou CU) é único, diferente e individualizado.

3 Doença de Crohn

3.1 Enquadramento Histórico

A DC e a UC são reconhecidas como patologias distintas há mais de um século. No entanto esta distinção apenas foi conseguida após várias contribuições científicas que remontam ao séc. XVII.⁶

Em 1612, Gullielmus Fabricius Hildenus observou e analisou a autópsia de um menino que havia falecido de forte dor abdominal e diarreia persistente, marcando-se assim o início de uma era de pesquisa de patologias intestinais como a DC. Posteriormente, em 1769, Morgagni descreveu mais um caso de um jovem que apresentava ulceração e inflamação do íleo aquando do seu falecimento, 14 dias após iniciar sintomas de diarreia e febre.¹⁵

Corria o ano de 1830, quando Abraham Colles concebeu um grande contributo para a história da DC, já que descreveu a mesma em crianças e as suas possíveis complicações, tais como o aparecimento de fístulas. No ano de 1882, Koch identificou o agente causador da tuberculose e, a determinado momento, apercebeu-se que certos indivíduos, apesar de terem

uma doença semelhante à tuberculose intestinal, não eram portadores do agente causador da tuberculose, compreendendo então que seria uma outra doença intestinal.^{6; 15} Em 1889, Samuel Fenwick observou também uma autópsia, após a morte de uma mulher com histórico de diarreia e perda de peso, que apresentava a extremidade inferior do íleo dilatada e a válvula ileocecal contraída. Anos mais tarde, relatos de casos semelhantes foram documentados, associados a massas abdominais inflamadas.¹⁵

T. Kennedy Dalziel contribuiu para a definição de DC, através da publicação de um artigo, em 1913, que incluía treze pacientes, um dos quais com cólicas abdominais e diarreia, que avançaram para obstrução intestinal e que provocou o seu falecimento, sendo a causa atribuída à doença intestinal de Johne ou Paratuberculose (doença infecciosa provocada por *Mycobacterium avium*). Em 1920, médicos americanos relataram casos com características clínicas semelhantes (diarreia, febre, cólicas e perda de peso), que envolviam o íleo terminal ou a área ileocecal. Em 1936, Crohn, Ginzburg e Oppenheimer publicaram um artigo histórico, no *Jornal da Associação Médica Americana*, onde descreveram pacientes que tinham ileíte combinada e colite do lado direito. A partir daí, começaram a ser documentadas várias descrições de casos de DC, que tinham sido analisadas e publicadas no passado. Tudo isto contribuiu para o aumento do número de diagnósticos.^{15; 16}

Os estudos começaram a desenvolver-se e a investigação a elevar-se, sendo que, em 1951, Rappaport's desenvolveu um estudo documentado com as características histológicas consideradas “patogénicas” da DC.¹⁵

Atualmente, nos países desenvolvidos a DC tem superado a CU, apesar desta última ter descoberta em primeiro lugar.

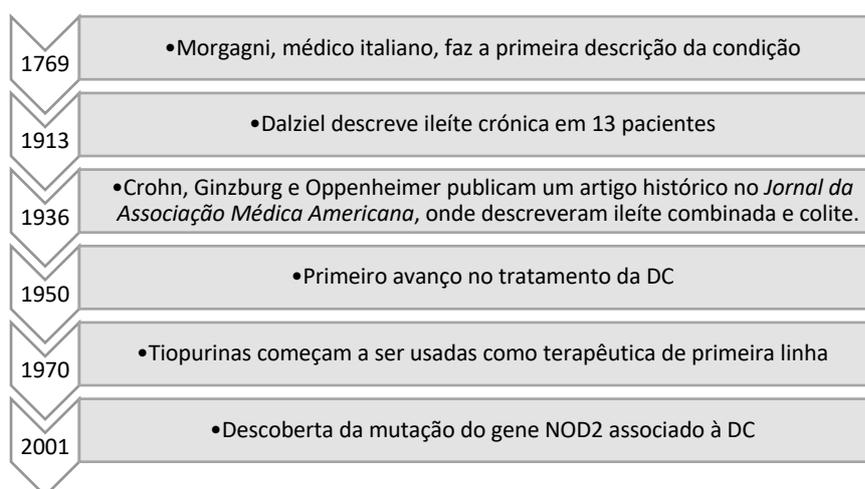


Figura 1: Perspetivas Históricas da DC. Adaptado de ¹⁷

3.2 Definição, Epidemiologia, Sintomas

Pode dizer-se que a DC é uma doença inflamatória crónica do TGI, progressiva, recorrente e destrutiva, que leva ao aparecimento de sintomas e possíveis complicações, intestinais e extraintestinais.⁴ A mesma é caracterizada por períodos de remissão alternados com períodos de recorrência, mas existe uma desconexão entre os sintomas clínicos e a atividade da doença, o que pode levar ao aparecimento de complicações mesmo no período de remissão, devido à inflamação subclínica. Nesta doença, todos os segmentos do trato gastrointestinal podem ser afetados, desde a boca até ao ânus, porém, usualmente, os mais afetados são o cólon e o íleo terminal. Caracteriza-se por ser segmentar, assimétrica e transmural, isto é, pode estender-se e atravessar a parede de todos os órgãos.¹⁰

Esta condição não apresenta uma distribuição específica a nível de género, exceto na população asiática, em que afeta mais os homens que as mulheres. De forma geral, o início da mesma ocorre entre os vinte e os quarenta anos de idade. Tal como as DII no global, a incidência e prevalência também tem vindo a aumentar nos últimos tempos e, atualmente, é maior nos países desenvolvidos do que nos países em desenvolvimento, destacando-se uma maior prevalência para a Europa (322 por 100000 hab), Canadá (319 por 100000) e Estados Unidos da América (214 por 100000). A prevalência é maior nas áreas urbanas comparativamente às rurais e nas classes socioeconómicas mais altas. Quanto à maior incidência, a mesma verifica-se na América do Norte e Europa.^{3; 18}

Dada a diversidade de fenótipos existentes, os sintomas variam de acordo com a idade de início, localização da doença, a sua gravidade e o comportamento, sendo, por isso, heterogêneos e modificáveis de pessoa para pessoa. O sintoma mais comum é a diarreia crónica. Existem ainda outros sintomas considerados também normais como a perda de peso, dor abdominal, fadiga, anemia. Por vezes, ocorre ainda o desenvolvimento de estenoses, fístulas, abscessos ou outras manifestações extraintestinais.^{4; 7; 10} O cancro colorretal constituiu uma das manifestações extraintestinais, visto que indivíduos que apresentem DC ou CU são mais propensos ao seu desenvolvimento e possuem um risco duas a três vezes maior do que pessoas saudáveis. Considera-se que o processo cancerígeno é induzido pela inflamação crónica, que provoca danos no DNA, devido ao stress oxidativo. Estas alterações no DNA ativam os genes promotores de tumores e inativam os genes supressores.¹⁹ Dado que a maioria destes cancros surge devido à inflamação crónica, assume-se que o controlo da mesma é a forma mais eficaz de quimioprevenção. Ainda que haja uma diminuição da taxa de cancro colorretal ao longo do tempo, o mesmo continua a representar uma das principais causas de colectomia ou mortalidade na população com DII.¹⁹

3.3 Etiologia

Quando se debate a temática da DC, sem dúvida que há uma necessidade de se abordar a sua possível etiologia que, de momento, ainda permanece desconhecida. Sabe-se que, possivelmente, a mesma tem origem multifatorial, resultando de diversos e possíveis fatores que interagem entre si, tais como a suscetibilidade genética, a flora intestinal alterada e os fatores ambientais.

3.3.1 Fatores Genéticos

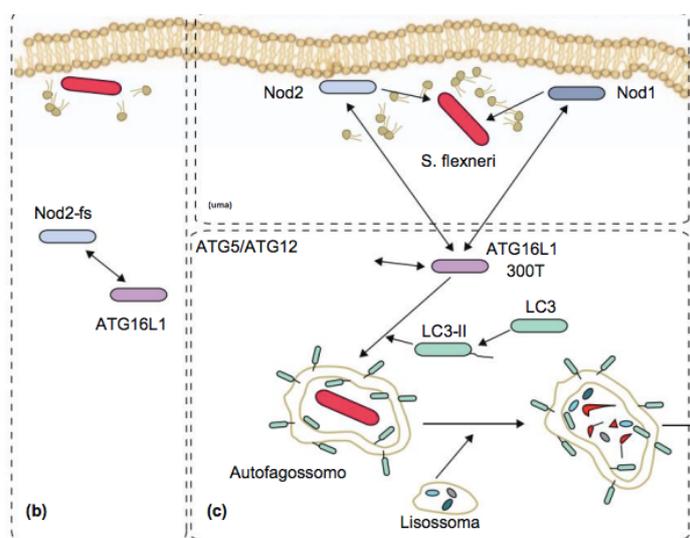
Cerca de 12% dos indivíduos com DC apresentam histórico familiar de DC, o que nos leva a constatar que a suscetibilidade genética pode ser uma das causas da doença.¹⁰ Existem numerosos alelos relacionados com a DII, sendo que, dentro desses, cerca de trinta e sete são específicos para a DC, nomeadamente o *Nucleotide-Binding Oligomerization Domain Containg 2* (NOD2), o *Autophagy Related 16 Like 1* (ATG16LI), *Interleukin-23 Receptor* (IL23R) e o *Autophagy Related 4B Cysteine Peptidase* (ATG4B).

O NOD2, identificado pela primeira vez em 1996, foi dos primeiros genes a ser associados à doença, sendo que o mesmo está mutado em cerca de um terço dos indivíduos doentes. Também é conhecido como CARD15 (*Caspase Recruitment Domain 15*).²⁰ NOD2 pertence à família de recetores *Nod-Like* (NLRs) que se encontram no citoplasma e está localizado no cromossoma 16, onde codifica uma proteína. Existem três mutações do NOD2 associadas à DC, que incluem substituições, que alteram a sequência de aminoácidos da proteína ou consistem na inserção de uma base única, que resulta num códon *stop*. Estas mutações podem promover a progressão da doença de forma mais rápida, dado que fazem com que haja uma resposta inadequada.²⁰

Num indivíduo saudável, na presença de determinados componentes bacterianos, NOD2 liga-se ao dipeptídeo muramil (MDP), que se encontra na parede celular das bactérias. Esta ligação provoca uma mudança de conformação do NOD2 que permite que este se ligue ao domínio de recrutamento da proteína caspase adaptadora (RIP2). A RIP2 promove a ativação do NF-κB, levando à secreção de citocinas pro-inflamatórias. Por outro lado, NOD2 está também envolvido no início do processo de autofagia. A autofagia é o processo intracelular que consiste na degradação e reciclagem do conteúdo citoplasmático e de organelos e na remoção de agentes microbianos intracelulares através de maquinaria lisossomal. Após reconhecimento bacteriano, o NOD2 interage com o ATG16LI desencadeando o processo que conduz à autofagia, possível de observar na Figura 2. Quando este processo ocorre, acaba por existir um controlo da infeção. Ora, em certos indivíduos suscetíveis à DC, o NOD2 e o ATG16LI podem apresentar mutações e polimorfismos,

incapazes de desencadear uma autofagia eficiente, resultando numa resposta inadequada e falha no controlo da infeção (Figura 2). Existe ainda um outro gene identificado recentemente, ATG4B, que reforça o papel da autofagia na DC.^{12; 21; 22}

Quanto ao IL23R, o mesmo apresenta um alelo incomum de glutamina (Arg381Gln) que confere proteção contra as DII, principalmente DC. No entanto, o alelo da glutamina é também um alelo de perda de função, reduzindo o número de células CD4+ Th-17 e CD8+ Th-17 dependentes de IL-23, fazendo com que ocorra uma desregulação da produção de citocinas. Essa desregulação está associada e implicada na patogénese da DC.¹³



O reconhecimento bacteriano é executado por NOD2 e NOD1.

(b) NOD2 interage com ATG16L1, no entanto, a presença da mutação associada à DC impede que a autofagia seja direcionada para o local de entrada da bactéria.

(c) NOD2 interage com ATG16L1 para indução de autofagia e posterior orientação para a maquinaria de autofagia (esta indução é prejudicada pelos indivíduos portadores do alelo 300T, associado também à DC).

Figura 2: Interação entre o NOD2 e o ATG16L1. Retirado de ²².

3.3.2 Fatores Ambientais

Como referido anteriormente, uma das possíveis causas que promove o desenvolvimento da DC são determinados fatores ambientais. Dentro destes, destacam-se fatores com o tabagismo, o uso de antibióticos na infância, anti-inflamatórios não esteroides, contraceptivos orais, stress, tabagismo e a dieta.^{10; 12}

O uso de antibióticos nos primeiros anos de vida, de forma precoce ou excessiva, faz com que haja uma diminuição da diversidade e composição da microbiota, visto que a mesma é instável neste período de vida.¹¹

Os anti-inflamatórios não esteroides são dos medicamentos mais consumidos a nível global e o seu uso prolongado está associado a úlceras gástricas e duodenais. São fármacos que inibem a COX, reduzindo a produção de prostaglandinas protetoras. Por outro lado, aumentam a permeabilidade da mucosa intestinal, ativando as bactérias intestinais.¹¹

O stress pode ser um promotor da inflamação intestinal, por ativação do sistema nervoso autónomo e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Esta ativação resulta na expressão

de citocinas pro-inflamatórias e alteração da microbiota intestinal e da permeabilidade intestinal.²³

Possivelmente, pensa-se que o tabagismo aumenta até duas vezes o risco de desenvolvimento da DC de uma forma mais precoce e com aumento do risco de cirurgia e recorrências pós-operatórias. No entanto, o mesmo tem um efeito divergente na CU, já que se pensa que melhora o estado de saúde. Esta é das ligações mais intrigantes a nível de fatores ambientais, no entanto, é de notar que a razão destes efeitos opostos permanece desconhecida, dado que a patogénese da DII não é totalmente compreendida. O tabagismo afeta a resposta imune celular e humoral, aumenta a produção de muco a nível intestinal, reduz a mobilidade intestinal do cólon e ainda prejudica a autofagia, contribuindo para um agravamento da DC. Compromete também a dilatação dos microvasos inflamados, perpetuando a ulceração. No que à CU diz respeito, pensa-se que a nicotina induz um efeito benéfico promovido pela diminuição da expressão de IL-8. Apesar das possíveis vantagens que o tabagismo pode ter na CU, os mecanismos são incertos e torna-se crucial ter em conta os riscos que apresenta, como os riscos cardiovasculares e de desenvolvimento de cancro do pulmão, sendo que os especialistas devem sempre encorajar os seus utentes à cessação tabágica.^{23; 24}

A dieta também representa um fator ambiental de importância, sendo que há uma relação inversa entre a ingestão de fibras e o risco de DC. As fibras têm um efeito protetor, pois estimulam o crescimento de espécies que fermentam a fibra em metabolitos como ácidos gordos de cadeia curta, que impedem a ativação e transcrição dos mediadores pró-inflamatórios e mantêm a integridade da barreira epitelial. Assim, a elevada ingestão de gordura saturada, com a redução da fibra dietética, é um risco para a evolução da DC. Grandes consumos de açúcar podem também acelerar o desenvolvimento da DC. Além disso, a DC é mais comum em populações que façam uma elevada ingestão de produtos ultraprocessados como refrigerantes, temperos “instantâneos”, iogurtes e bebidas lácteas aromatizadas, bebidas energéticas, entre outros. Por outro lado, uma maior ingestão de frutas, grãos integrais, leguminosas e vegetais pode apresentar um efeito protetor.^{25; 26}

3.3.3 Microbiota Intestinal

A microbiota intestinal consiste no conjunto de bactérias, vírus, fungos e outros microorganismos que habitam no intestino, sendo que possuiu uma composição única e individualizada de indivíduo para indivíduo. Exerce funções de extrema relevância já que identifica e atua contra microorganismos prejudiciais, está envolvida na digestão, síntese de

vitaminais essenciais, entre outros. Quatro principais filos colonizam o TGI: Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacterias e Actinobacterias.^{27; 28}

Na presença de disbiose intestinal associada, por exemplo, à dieta, ocorre um desequilíbrio da flora intestinal. No caso de ocorrência em portadores de DC, há uma diminuição de Bacteroidetes, nomeadamente algumas espécies do género *Bacteroides*, como por exemplo *Bacteroides uniformis*, que são bactérias essencialmente Gram negativas, com capacidade fermentativa e de modulação do sistema imune e Firmicutes, maioritariamente Gram positivas, como *Lactobacillus* e *Clostridium*, com atividade imunomoduladora vantajosa. Existem ainda grandes quantidades de *Escherichia coli* aderente e invasiva (ECAI) que atravessa a barreira da mucosa intestinal, invade as células epiteliais intestinais e se replica nos macrófagos, levando à secreção de TNF- α . A quantidade de *Faecalibacterium prausnitzii*, com propriedades anti-inflamatórias, encontra-se reduzida. Tudo isto promove respostas imunes anormais do hospedeiro à microbiota intestinal.^{10; 27}

A dieta é considerada crucial na relação microbiota/patogénese da DC. A título de exemplo, os polissacarídeos vegetais solúveis são úteis já que diminuem a adesão da ECAI, porém, os intensificadores de sabor artificiais promovem o seu crescimento e, por isso, a sua ação patogénica.²⁵

3.4 Classificação

A DC pode ser classificada de acordo com determinados critérios, como o fenótipo da doença, a sua atividade e a resposta à terapia farmacológica. Ao longo da história, com o aumento do conhecimento acerca da doença, esses critérios têm sido alterados.

O primeiro sistema de classificação, designado por Classificação de Viena, tinha em conta a distribuição anatómica, o comportamento clínico e o histórico cirúrgico. Posteriormente, começou também a considerar-se a idade de início da doença, além da sua localização e comportamento, denominando-se, mais tarde, de Classificação de Montreal, uma revisão da Classificação de Viena. Esta última classificação é usada atualmente na pesquisa e prática clínica, debruçando-se no fenótipo da doença, tendo como desvantagem o facto de que comportamento e extensão da doença ao longo do seu desenvolvimento sofre variações e é instável.¹⁷

Para além do referido anteriormente, é ainda possível avaliar a DC através da atividade da doença, usando o Índice de Atividade de DC (CDAI). Este foi criado em 1976 e, mediante a sua pontuação, é possível perceber se se está perante uma doença ativa leve (CDAI \geq 150 < 220), moderada (CDAI \geq 220 < 450), grave (CDAI \geq 450) ou em remissão (CDAI < 150). A pontuação é dada tendo em conta características como bem-estar geral, massa abdominal,

alteração de peso, entre outros. No caso de doença leve, a proteína C reativa (PCR) é elevada e existe cerca de 10% de perda de peso. Na moderada, ocorrem vômitos intermitentes, a perda de peso é superior e há massa abdominal presente. Na grave, os sintomas são permanentes e persistentes, a perda de peso é extremamente elevada e pode haver obstrução intestinal.^{4; 17; 18}

O Índice de Lemann (LI) é um sistema de pontuação que avalia e quantifica o dano do TGI ao longo do tempo, sendo possível verificar se os doentes estão ou não a responder de forma adequada ao tratamento.^{4; 17; 18}

O Índice de Harvey Bradshaw (HBI) é um índice simplificado da atividade da DC, que exclui análises laboratoriais. Neste, a DC pode também ser parametrizada em leve (HBI 4-5), moderada (HBI $>5 \leq 8$), grave (HBI ≥ 9 e em remissão (HBI <4)).

3.5 Diagnóstico

Após suspeita clínica, a DC é diagnosticada de forma clínica, através da combinação de uma diversidade de exames laboratoriais, histológicos, físicos e imagiológicos (endoscopia, colonoscopia e radiologia, por exemplo). Mediante as condições e os recursos disponíveis, existem várias hipóteses de diagnóstico.³

O diagnóstico é baseado nos sintomas e nos resultados dos exames radiológicos e endoscópicos com biópsia para recolha de amostras de tecido intestinal e posterior análise citológica e histopatológica.¹² Os achados correspondem a lesões com graus diferentes de inflamação, cujas alterações mais comuns verificadas na DC são a presença de infiltrados de linfócitos, granulócitos e plasmócitos, bem como alterações das criptas (distorção, encurtamento, desarranjo, ramificação, abscesso).¹⁴ Além destes, o granuloma não caseoso, identificado na Figura 3, corresponde a um marcador histológico útil e típico da DC, já que estas estruturas raramente são vistas em outras doenças ulcerativas do intestino, como a CU. Os granulomas consistem num conjunto de células eosinófilas e macrófagos que são geralmente acompanhados de uma ou mais células gigantes.²⁹

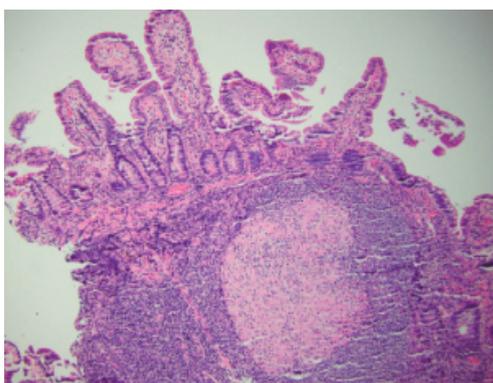


Figura 3: Granuloma Não Caseoso típico da DC. Retirado de¹³

Segundo o consenso europeu baseado em evidências sobre diagnóstico e tratamento da Doença de Crohn da Organização Europeia de Crohn e Colite (ECCO), e dado que existem inúmeros fenótipos, devido à idade de início, localização e comportamento da DC, estabeleceram-se determinados critérios macroscópicos e microscópicos para confirmação do diagnóstico.⁴

Primeiramente, é de extrema importância a realização de um questionário com perguntas detalhadas, para que ocorra a recolha de informações relacionadas com os sintomas, início e duração dos mesmos, viagens recentes que possam estar associadas à presença de bactérias e vírus (diarreia do viajante), manifestações/complicações extraintestinais que podem causar determinados sintomas, entre outros. Note-se que é relevante saber se há histórico familiar de DC e/ou tabagismo, apendicectomia, gastroenterite ou presença de outras condições que possam causar diarreia, como intolerâncias alimentares e doença celíaca. São considerados sintomas de alerta, que requerem especial atenção, a perda de peso, diarreia com sangue, deficiência em ferro e vitamina B12 e PCR ou taxas de sedimentação elevadas sem justificação plausível. Note-se que nenhum destes parâmetros se correlaciona exclusivamente com a atividade inflamatória associada à DC e sabe-se que até um terço dos indivíduos apresentam estes valores dentro dos limites de referência considerados normais. Após este questionário, o exame físico geral avalia diversos parâmetros como pressão arterial, temperatura, peso corporal, índice de massa corporal, estado geral, palidez, etc. Existe ainda a avaliação da região abdominal, perianal e uma inspeção extraintestinal, para que se possa analisar a dor à descompressão, possíveis ruídos, pólipos e fissuras.⁴ Os marcadores serológicos, como por exemplo, a presença de anticorpos citoplasmáticos anti-neutrófilos perinucleares (pANCA) e anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) não são usados como teste de rotina. Apesar de boa especificidade, a sensibilidade é baixa, não sendo úteis para efeitos de diagnóstico.^{30; 31}

De seguida, iniciam-se as investigações iniciais de rotina, a nível laboratorial, onde há avaliação do estado de hidratação e nutrição, anemia e avaliação da inflamação da mucosa. Nesse momento, executa-se o exame de fezes onde se realiza a título de exemplo: teste da *Clostridium difficile*, em caso de viagens recentes; exames coprológicos e coproculturas para eliminar causas bacterianas, virais ou parasitárias; presença de sangue oculto ou leucócitos nas fezes; lactoferrina e calprotectina, úteis na identificação de inflamação ativa, apesar de não serem exclusivas da DC. Por outro lado, é realizado um exame de sangue, que inclui um hemograma completo, análise da PCR, saturação da transferrina, que verifica a existência de anemia, entre outras coisas.³

Para o estabelecimento do diagnóstico propriamente dito, o melhor critério e o mais usado, chamado por vezes de “padrão de ouro”, é a endoscopia, onde há possibilidade de observar estenoses luminais e fístulas. Os procedimentos de primeira linha, aquando da suspeita de DC, passam por íleocolonoscopias e biópsias, sendo que devem ser realizadas pelo menos duas biópsias em cinco segmentos, incluindo o íleo e o reto. Em caso de gravidade elevada, a colonoscopia deve ser substituída por uma retossigmoidoscopia flexível, mais segura, para evitar o risco de perfuração do intestino. A endoscopia digestiva alta pode ser executada quando há presença de sinais e sintomas no TGI superior.^{13; 14} Em certos casos, nomeadamente quando há uma elevada suspeita de DC, mesmo que se verifiquem resultados negativos ou inconclusivos nos exames anteriores ou haja doença isolada, em que a área afetada não é de fácil avaliação endoscópica, pode recorrer-se à videocápsula endoscópica que auxilia o diagnóstico. A cápsula endoscópica, apesar de muito sensível, tem pouca especificidade, mas permite avaliar a mucosa intestinal.^{13; 14}

No que concerne aos estudos de imagem, estes são utilizados para avaliação da extensão da doença e verificação da presença de complicações, sendo, por isso, usuais para o estabelecimento de um esquema terapêutico ideal, já que é possível verificar a gravidade da situação.¹⁸

A Ressonância Magnética (RM) deve ser priorizada sempre que possível, pois, apesar de mais dispendiosa, não utiliza contraste iodado nem exposição à radiação. Além desta técnica, existe a Tomografia Computorizada (TC), mais rápida e disponível que a anterior, no entanto, devido à exposição prolongada à radiação, há risco de malignidade. Ambas apresentam elevada sensibilidade e especificidade. A Ultrassonografia Transabdominal (UT) é um estudo de imagem bem tolerado e não invasivo, que oferece informações sobre a atividade da doença. A Cintilografia Leucocitária (CL) tem como vantagem ser bem tolerada e não invasiva, não obstante, a sensibilidade é limitada, reduzindo a utilização da mesma, sendo apenas complementar e adicional a outras.^{4; 14}

Por último, o Diagnóstico Histológico baseia-se na recolha e análise de biópsias, de regiões diferentes, quer de áreas afetadas pela doença, quer de áreas não envolvidas, para se poder efetuar a comparação das mesmas sendo, portanto, um diagnóstico diferencial.⁴

O método padrão para a monitorização da DC é a colonoscopia, já que permite avaliar a cicatrização da mucosa e a inflamação da mesma, bem como monitorizar certas complicações e rastrear o cancro do cólon.⁴

A nível do Diagnóstico Pediátrico, e segundo a Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (ESPGHAN), recomenda-se a realização de endoscopia gastrointestinal alta e ileocolonoscopia com RM ou endoscopia com cápsula.³

3.6 Tratamento

Seguidamente, abordar-se-ão as opções terapêuticas existentes no âmbito do tratamento nutricional, farmacológico e, por último, do tratamento cirúrgico.

3.6.1 Tratamento Nutricional

A desnutrição no seguimento do aparecimento da DC é detetável em cerca de 65% a 75% dos doentes. A mesma pode ser devida à presença de disbiose intestinal, a uma absorção intestinal reduzida, a sintomas como perda de apetite, diarreia, vômitos e em casos de cirurgia.³²

Pacientes com DC podem ter necessidades energéticas aumentadas, possivelmente associadas ao aumento da atividade metabólica do tecido inflamado e a efeitos sistémicos como a anemia. Assim, é relevante que haja um suporte nutricional correto, principalmente em adolescentes que não têm uma ingestão calórica adequada.³³ O suporte nutricional, além da melhoria do estado nutricional, contribui para a manutenção do estado de remissão da doença. Assim, é fulcral a existência e consideração da terapia nutricional em todas as fases da DC. Não existe uma dieta específica, não obstante, é importante que esta seja focada no aporte proteico, energético, multivitamínico e mineral. Outra sugestão é efetuar refeições menores, mas com mais frequência. Quando da existência de sintomatologia, deve-se evitar alimentos como café, bebidas alcoólicas ou ingestão de produtos com lactose.³⁴ Doentes em remissão devem ter uma alimentação equilibrada, sendo as restrições ao nível de intolerâncias individuais. Apesar da maioria dos doentes poder fazer uma alimentação normal, sem restrições, existem inúmeras abordagens dietéticas que têm sido discutidas e sugeridas para o tratamento de DC, nomeadamente:

- Dieta específica em carboidratos: Não há consumo de sacarose, maltose, isomaltose, lactose, aditivos alimentares e conservantes. Esta dieta melhora os sintomas da DC e ajuda na manutenção da remissão. Nas crianças, promove a cicatrização da mucosa,³²
- Dieta baixa em FODMAP: Baixo consumo de oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentáveis, já que constituem alimentos que são lentamente absorvidos ou não digeridos. Melhora os sintomas gastrointestinais;³²
- Dieta semi-vegetariana: Consumo de quantidades de carne e peixe limitadas. Útil na prevenção de recidiva da DC;³²
- Dieta livre de glúten: Ausência da ingestão de glúten, já que o mesmo tem sido associado ao aparecimento de inflamação intestinal.³²

Como exemplo, transcreve-se, em Anexo, um caso real, de um jovem, do sexo masculino, adulto, recentemente diagnosticado com DC, que optou por uma dieta à base de plantas (frutas, legumes, alimentos integrais, leguminosas), uma vez que a terapia farmacológica não o permitia alcançar remissão clínica.²⁵

Na DC são frequentes deficiências de ferro, consequência de anemia causada por absorção reduzida, cálcio e vitamina D, devido à perda óssea e osteoporose, zinco, micronutriente com propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes e magnésio, relacionado com o facto de existirem perdas intestinais, reduzida ingestão oral ou má absorção. Assim, por vezes recorre-se a suplementos para auxiliar no manuseamento de um nível adequado destes nutrientes.^{35; 36}

No que se refere a probióticos e prebióticos, não existem evidências científicas suficientes que demonstrem que os mesmos são eficazes na melhoria clínica da DC. Todavia, uma mistura de probióticos (bebida Kefir) resulta numa melhoria de sintomas como dor abdominal e inchaço, promovendo a sensação de bem-estar.³²

Numa situação ideal, o doente faz uma alimentação equilibrada, por via oral, tentando manter o aporte calórico necessário. Contudo, em situações mais complexas, poderá recorrer-se a nutrição enteral ou parenteral. A enteral é mais benéfica, pois não afeta a mucosa intestinal.³⁵ Em caso pediátrico, a nutrição parenteral é indicada exclusivamente como primeira linha.^{3; 13}

3.6.2 Tratamento Farmacológico

Não existe um tratamento que leve à cura completa das DII e, dessa forma, os objetivos fulcrais da terapia passam por minimizar os sintomas, melhorar a qualidade de vida, reduzir a progressão e evolução da doença, bem como de possíveis complicações.

Antes do início do tratamento, devem ser tidos em conta diversos fatores, para que a escolha da medicação seja a mais adequada possível. Para isso é inevitável que haja um equilíbrio entre os benefícios, ou seja, a eficácia, e os efeitos secundários e adversos que o doente possa vir a desenvolver e apresentar provocados pela terapia, presença de complicações ou manifestações extraintestinais. A decisão do tratamento é efetuada de acordo com a gravidade da situação, do risco de desenvolvimento dos efeitos anteriormente referidos e tendo também em conta variantes como a idade, existência de comorbilidades, sintomas, o estado da inflamação e o local da doença.

A opção mais vantajosa, para indivíduos com DC leve, principia por um tratamento não farmacológico. No entanto, quando o mesmo é requerido, existem opções como corticosteroides, imunomoduladores, aminossalicilatos, anticorpos e antibióticos.

Apesar da DC ser uma das doenças mais estudadas atualmente, as estratégias de tratamento são ainda incompletas e controversas no que toca a estudos realizados.⁷ Existem duas abordagens diferentes. A “*step-up*”, em que se inicia uma terapêutica com medicação mais leve, menos potente e mais segura e a ideia é, mediante necessidade, aumentar e intensificar progressivamente a dosagem ou substituir a medicação. A finalidade é manter a remissão clínica, já que o curso da doença não é passível de ser modificado. Por outro lado, há a abordagem “*top-down*”, também conhecida como abordagem “de cima para baixo”, que se inicia com medicamentos mais potentes e agressivos, como imunomoduladores e biológicos, com posterior descalonamento, de acordo com a resposta obtida. Esta última geralmente é utilizada em casos de elevada gravidade ou mau prognóstico de DC, para que se possa melhorar a evolução da DC e alcançar a remissão clínica.^{7; 13}

Os 5-aminosalicilatos, anti-inflamatórios intestinais cujo princípio ativo é o ácido 5-aminosalicílico, como a sulfassalazina (via oral) e a messalazina (via oral ou retal), são recomendados apenas na DC leve. A sulfassalazina liberta por hidrólise a sulfapiridina, absorvida e potencialmente tóxica, fazendo da messalazina o fármaco de eleição, uma vez que não é absorvida e, por isso, não tem efeito sistémico. Os efeitos adversos mais comuns são dor de cabeça, diarreia, náuseas, nefrite, anemia hemolítica e leucopenia. Em adultos, utilizam-se em doses de 2.0 a 4g/dia. Na DC moderada e grave, não são indicados. Exemplos comerciais destes fármacos são Pentasa[®], Salofalk[®] (messalazina) e Salazopirina EM (sulfassalazina).^{3; 13}

Os antibióticos são recomendados na presença de complicações, sendo que o metronidazol e a ciprofloxacina são os mais comumente utilizados na DC. As limitações ao seu uso devem-se aos efeitos colaterais e possibilidade de resistências, se administrados a longo prazo.^{3; 13}

Os corticosteroides são usados em caso de DC leve a moderada, para a redução dos sintomas. A via de administração, intravenosa, oral ou retal está dependente da localização e severidade da doença. A budesonida oral, nomeadamente Budenofalk[®] e Entocort[®], é o tratamento de eleição na DC ativa, leve a moderada, já que não apresenta efeitos secundários sistémicos. Geralmente é dada por via oral, na dose de 9 mg/dia. Quando a mesma não é eficiente, recorre-se a glucocorticoides sistémicos, como a prednisolona oral (Lepicortinolo[®]). Em casos de doença ileocecal localizada, a budesonida também é preferencial, já noutras localizações, ou em caso de doença difusa e localizada no cólon esquerdo, opta-se pelos sistémicos (prednisolona). Em casos graves, sem resposta para a prednisolona, há admissão hospitalar com glucocorticoides por via intravenosa. Apesar dos efeitos benéficos, os corticosteroides têm inúmeros efeitos adversos, sendo, por isso, apenas usados em períodos agudos da doença, até obtenção de terapias mais eficazes, sendo excluídos da terapia da

manutenção. Os efeitos adversos possíveis são a acne, presença de estrias, edema, distúrbios do humor e sono, delírio, dispepsia e intolerância à glucose. Já o uso prolongado pode promover o aparecimento de catarata, osteoporose, miopatias e outras infecções.^{4; 10; 13}

Os imunossupressores ou imunomoduladores, como tiopurinas, metotrexato e tacrolimus, são usados na terapêutica de manutenção, dado o seu lento início de ação e visto que apresentam risco de malignidade, estando associadas ao risco de linfoma, cancro da pele e displasia cervical. A primeira opção é a azatioprina, usada quando não há possibilidade de recorrer a corticosteroides isoladamente. A azatioprina produz imunossupressão e pode provocar toxicidade hepática. Em caso de intolerância, a 6-mercaptopurina é a alternativa. Tanto as tiopurinas como o metotrexato são indicados em caso de dependência, intolerância ou falta de resposta aos aminossalicilatos, antibióticos ou corticosteroides. A duração do tratamento com estes fármacos não deve ser inferior a quatro anos, dado o risco de recaída aumentado.^{10; 13}

As terapias biológicas da DC dividem-se em três grupos: anticorpos monoclonais anti-fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF- α), onde se incluiu o infliximab (Zessly[®], Inflectra[®]), adalimumab (Humira[®], Amgevita[™]) e certolizumab (Cimzia) que possuem como efeitos adversos reação ao local da injeção, reativação de tuberculose latente e hepatite B, melanoma, entre outros; anticorpos anti-integrinas, constituídos, por exemplo, pelo vedolizumab (Entyvio), que pode causar pólipos nasofaríngeos, infecção, reações à infusão e leucoencefalopatia multifocal progressiva; e, por último, anti-IL-12 e anti-IL-23, denominado ustecinumab (Stelara), cujos efeitos secundários podem ser cancro da pele, leucoencefalopatia posterior reversível, tuberculose e reação à infusão. Todos são administrados por via subcutânea ou infusão endovenosa. Os dois últimos grupos foram recentemente comercializados.³⁷

A terapia com anticorpos anti-TNF- α é eficaz na indução da remissão e respetiva manutenção da DC. Apesar de serem os agentes mais potentes, apenas são inseridos quando os doentes não respondem ao tratamento com corticosteroides, tiopurinas ou metotrexato ou em doentes com risco moderado a grave, pois apresentam risco de desenvolvimento de infeções oportunistas. Estes anticorpos são semelhantes em termos de eficácia e segurança. Anticorpos como o vedolizumab e o ustecinumab são opções também eficazes na indução da remissão e manutenção da DC moderada a grave. O vedolizumab, anticorpo IgG monoclonal humanizado, aprovado pela EMA em adultos, atua através do bloqueio da integrina $\alpha 4\beta 7$, inibindo a migração de leucócitos para a superfície intestinal, havendo menor lesão tecidual. Útil em pacientes que não respondam aos outros anticorpos, que respondam inadequadamente, que sejam intolerantes ou que demonstrem dependência aquando do uso

de corticosteroides. Corresponde a uma terapia segura, mas de alto custo.^{4: 10} Após falha ou intolerância aos imunossupressores, recorre-se aos anticorpos monoclonais. Em caso de DC ativa moderada a severa, o mais indicado será o infliximab ou o adalimumab. Em caso de contraindicação, opta-se pelo vedolizumab. A resposta a estes fármacos deverá ser avaliada aproximadamente 12 a 16 semanas após o início do tratamento.³⁸

Por vezes, em doentes com risco moderado a grave, recorre-se a uma combinação de azatioprina e terapia anti-TNF- α , como o caso do infliximab.⁴

Em caso de terapia sintomática, existem opções como a loperamida ou colestiramina, analgésicos como o acetaminofeno, suplementos multivitamínicos e, em situação de anemia com baixa de ferro, deve ser administrado ferro.³

Qualquer que seja a fase do tratamento em que cada pessoa se encontra, todos eles precisam de um acompanhamento individualizado, a longo prazo, de forma periódica, para evitar possíveis recorrências, surtos ou outras complicações.

3.6.3 Tratamento Cirúrgico

Quando, mesmo assim, não há resposta ao tratamento farmacológico ou, por outro lado, há presença de complicações como abscessos, fístulas, doenças perianais, cancro ou outras complicações entéricas, a cirurgia poderá ser necessária. Sabe-se que, em determinada altura, cerca de 70%-75% dos pacientes têm de recorrer ao tratamento cirúrgico. Entre este tratamento, as opções são variadas: drenagem dos abscessos, ressecção segmentar, ileocolónica ou ileocecal laparoscópica, derivação em fístula, anastomose, entre outros.³

A cirurgia apresenta como limitação o facto de não permitir a cura da doença e, por vezes, ocorrem recorrências pós-operatórias, porém, pode prolongar a remissão da mesma em alguns doentes. Para evitar que ocorra uma recidiva logo após a cirurgia, recorre-se à azatioprina e metronidazol durante 3 meses.³

4 Fitoterapia na Doença de Crohn

A Fitoterapia, do grego *phyton* e *therapeia*, é a ciência que estuda as plantas medicinais e os efeitos que as mesmas podem ter no tratamento e cura de determinadas doenças, como é o caso das doenças crónicas. Atualmente, a procura deste tipo de opções tem sido elevada, dado que, por vezes, têm menos contraindicações e efeitos secundários do que certos tratamentos farmacológicos e, além disso, existem na natureza, sendo possível a sua preparação para obtenção de diferentes apresentações ou formulações com componentes ativos específicos (tinturas, infusões, decocções, bálsamos, cremes, comprimidos, cápsulas, etc.).

É sabido que, de momento, o tratamento existente para a DC não é definitivo e nenhuma das opções terapêuticas tem como finalidade a cura efetiva e total da doença, havendo a utilização da terapêutica medicamentosa a longo prazo. Por essa razão, o uso de fitoterápicos tem vindo a ser investigado como abordagem terapêutica complementar desta patologia. Em seguida, abordar-se-ão algumas plantas para as quais foram encontrados estudos desenvolvidos, como é o caso do uso de *Tripterygium wilfordii* Hook F, *Cannabis sativa*, *Artemisia absinthium*, *Boswellia serrata*, *Pistacia lentiscus* e *Curcuma longa*.

4.1 *Tripterygium wilfordii* Hook F

O *Tripterygium wilfordii* Hook F (TwHF) é uma espécie pertencente à família *Celastraceae*. O género *Tripterygium* é constituído por apenas três espécies, que são lianas ou arbustos: *Tripterygium hypoglaucom*, *T. regeli* e *T. wilfordii*. Estas espécies são ricas em alcaloides e terpenos (sesquiterpenos, diterpenos e triterpenos), provenientes das raízes lenhosas, caule e folhas. Em 1936, foi isolado, das raízes de *T. wilfordii*, pela primeira vez, o celastrol e, desde então, mais de quinhentos metabolitos secundários do género *Tripterygium* foram descobertos. Destes, 95% são terpenos.^{39; 40}

O TwHF é conhecido como “Thunder God Vine”, ou em Portugal como Videira Trovão de Deus, que é uma espécie proveniente do leste e sul da China, sendo uma Medicina Tradicional Chinesa (MTC), registada pela primeira vez no século XVI, no Compêndio da Matéria Médica. A partir dos anos 60, começou a ser usado, na medicina convencional, em casos de doenças autoimunes como a artrite reumatoide, síndrome nefrótica, lúpus eritematoso, inflamações, inchaços, dermatites, eczemas hepatite, certos tipos de cancro, como o cancro do pâncreas, entre outros.^{39; 40; 41} O TwHF possui propriedades anti-inflamatórias, anti tumorais, anti fertilidade, imunorreguladoras, entre outras.⁴²

O principal componente ativo do TwHF é o triptolide, um epóxido diterpenóide, com efeito imunossupressor e anti-inflamatório.⁴³ Os diterpenos são os compostos mais tóxicos da planta, que podem levar à ocorrência de eventos adversos em órgãos como o coração, fígado, rins, medula ou trato gastrointestinal.³⁹

Pensa-se que o modo de ação dos componentes bioativos de TwHF, nomeadamente o TWP (*T. wilfordii* polyglycoside), TPO (triptiolide) e TPT (triptolide), cujos extratos são obtidos maioritariamente das raízes lenhosas, passa pela inibição da expressão de genes pró-inflamatórios, como por exemplo, certas interleucinas, fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e ciclooxigenase-2 (COX-2).⁴² No entanto, sabe-se que os mecanismos subjacentes aos seus efeitos podem ser diversos. No que toca a mecanismos anti-inflamatórios, que podem ser

benéficos a nível das doenças inflamatórias intestinais, como a DC, destacam-se de seguida algumas das possibilidades:

- Regulação das células T – Os linfócitos T estão envolvidos na resposta imune inata e adaptativa, sendo que as células T reguladoras (Treg) se destacam pelo seu papel na manutenção da homeostase intestinal e na limitação das respostas autoimunes. As Treg secretam determinadas citocinas, nomeadamente interleucina-10, e em caso de disfunção das células T, há um contributo para a patogénese da DC. Quando há reconhecimento de um antigénio, os linfócitos T são ativados e diferenciam-se em diferentes células, com funções distintas entre si. O *TwHF* promove a apoptose das células T, inibindo, assim, a atividade do sistema imune, reduzindo a expressão e libertação de genes e citocinas pró-inflamatórias e a atividade inflamatória.^{41; 44} Por outro lado, as *Forkhead box P3* (Foxp3), que regulam as Tregs, são também essenciais na manutenção da homeostase intestinal, pela secreção de IL-10. O *TwHF* aumenta os níveis de Tregs Foxp3+ e IL-10 e reduz os de TNF- α , contribuindo para a remissão da DC.⁴²
- Regulação das células B – Tal como os linfócitos T, os linfócitos B são células do sistema imunológico responsáveis pela produção de anticorpos. Pensa-se que o *TwHF* pode atuar pela inibição da proliferação das células B.⁴¹
- Regulação de macrófagos – Os macrófagos, com origem na medula óssea, são células de extrema relevância na resposta imune e, consoante a finalidade, possuem duas vias de ativação, a via clássica, M1, com um papel de proteção contra agentes cancerígenos e responsável pela expressão de moléculas MHC, e a via alternativa, M2, responsável por limitar a inflamação, promovendo a reparação e cicatrização dos tecidos. Apesar da função dos macrófagos M1, quando ativados por longos períodos de tempo, ocorre a libertação de fatores pró-inflamatórios, agravando a inflamação dos tecidos. É aqui que atua o *TwHF*, que contribuiu para a regulação da polarização dos macrófagos, aumentando a dos M2 e reduzindo o M1, inibindo a resposta inflamatória.⁴¹

Apesar das suas diversas atividades farmacológicas, efeitos colaterais como toxicidade hepática e renal, distúrbios gastrointestinais, toxicidade do sistema sanguíneo e danos no sistema reprodutivo limitam a sua aplicação clínica. Assim, a avaliação da toxicidade revela-se fundamental, através da análise da relação risco/benefício e da realização de mais estudos que possam demonstrar como diminuir os riscos toxicológicos associados. Têm vindo a ser estudados vários métodos para redução da toxicidade e aumento da eficácia como: a compatibilidade na MTC, que consiste na redução das reações adversas do *TwHF* fazendo uso de outros medicamentos que atenuem o evento adverso causado pelo *TwHF*; métodos de

processamento da MTC, que no caso do *T. wilfordii* se faz recorrendo à fervura em água (decocção da raíz), uma vez que, à medida que o tempo de ebulição aumenta, a toxicidade dos componentes reduz gradualmente, sendo o estado ideal atingido após uma hora, evitando que haja redução da atividade inflamatória. A casca da raíz apresenta maior toxicidade, sendo removida durante o processamento, ficando apenas o xilema, menos tóxico; e a melhoria da forma farmacêutica, usando, nomeadamente, microemulsões, microcápsulas, pastilhas e outras formas que foram desenvolvidas de modo a aumentar a solubilidade e biodisponibilidade dos constituintes ativos dos extratos de ThWF e reduzir a sua toxicidade.^{39; 41}

Como já referenciado, a DC poderá ser proveniente de uma resposta imune anormal da mucosa à flora intestinal. Os TLR (recetores *toll-like*), membros da família dos recetores de reconhecimento de padrões (PRRs), reconhecem vários PAMPs (padrões moleculares associados a patógenos) e desempenham um papel fulcral na manutenção da homeostase intestinal e, em caso de respostas inadequadas ou anormais, em que exista uma interação desregulada dos TLR e da flora intestinal, há presença de inflamação crónica. Assim, a ativação dos TLRs promove, posteriormente, a ativação do NF-κB que, por sinal, leva à libertação de citocinas pró-inflamatórias. Por isso, a inibição dos TLRs poderá levar a uma diminuição dessa inflamação e, portanto, a uma manutenção da DC.⁴⁵ Esse efeito foi observado num estudo realizado por Yu *et al.* em que se analisou o efeito do triptolide em camundongos com deficiência em IL-10, através do uso de amostras de tecido de colón de pacientes humanos com DC ativa, que haviam sido sujeitos a ressecção cirúrgica e que autorizaram uma ressecção parcial do colón. Como resultado desta análise, o uso de triptolide reverteu as alterações histológicas (infiltração de células inflamatórias na mucosa, destruição das criptas e infiltração das camadas superficiais da mucosa) existentes em animais com a DC. Por outro lado, reduziu a expressão de TLR2 e TLR4. Sabe-se que uma reduzida expressão de TLR2 e TLR4 a nível do epitélio intestinal normal permite tolerância imunológica a antigénios comensais, isto é, o sistema imune não ataca os antigénios do próprio organismo. Na DC a expressão de TLR2 e TLR4 encontra-se aumentada, o que leva a respostas imunes excessivas e à perda da homeostase da flora intestinal, contribuindo para o desenvolvimento da doença, como supracitado. O triptolide, ao reduzir os níveis desses recetores, contribuiu para a diminuição da inflamação. Além disso, procedeu-se ainda à análise da expressão de MyD88 mRNA, molécula adaptadora fulcral na sinalização de TLRs e ativação do NF-κB, cuja expressão foi também menor. Assim, a diminuição combinada de TLR2, TLR4 e MyD88 diminuiu a produção de NF-κB, melhorando a DC.⁴⁵

Um estudo clínico avaliou a eficácia de um extrato de clorofórmio/metanol extraído das raízes de TwHF (T2), cujo principal componente é o triptolide, ao longo de 12 semanas,

foi possível observar o declínio do CDAI ao longo do tratamento (295 ± 101 no início do tratamento em comparação com 183 ± 60 na semana 10), bem como a melhoria da cicatrização da mucosa. Este foi um estudo prospetivo, aberto, controlado e multicêntrico, realizado em indivíduos com mais de 18 anos e diagnóstico de DC. Foram excluídos os que tinham presença de complicações sépticas, doenças concomitantes, recetores de nutrição enteral ou parenteral, que usavam antibióticos comumente ou que tivessem recebido tratamento com metotrexato, ciclosporina, mercaptopurina ou azatioprina 3 meses antes do início da análise. Cada participante recebeu 120 mg de T2 por dia, isto é, 4 cápsulas orais de 10 mg, três vezes por dia.⁴⁶

Num outro estudo randomizado, controlado e aberto, elaborado por Sun *et al.*, compararam-se diferentes doses de TwHF com a messalazina, em doentes com DC. Nesta análise estiveram envolvidos 198 participantes e a mesma teve a duração de 52 semanas. Os mesmos foram escolhidos de acordo com critérios de inclusão: idade entre 16 e 75 anos, diagnóstico confirmado de DC há pelos menos 6 meses antes do início do estudo, e critérios de exclusão: mulheres grávidas ou a amamentar, doentes com intolerância à messalazina, indivíduos que tivessem recebido tratamento com corticosteroides, antibióticos, anticorpos monoclonais, ou anti-inflamatórios nas últimas 4 semanas, presença de cancro, leucopenia, infeção ativa e outras condições. 59 participantes receberam messalazina (controlo) na dose de 3g/dia, 68 tomaram TwHF de 1,5 mg/kg/dia e 71 participantes altas doses de TwHF, 2 mg/kg/dia. A administração de TwHF e do controlo sucedeu-se por via oral, em comprimidos. Pôde verificar-se que os participantes que receberam altas doses de TwHF conseguiram uma boa manutenção da remissão durante todo o estudo, permanecendo em remissão e apresentando uma melhor resposta do que o grupo controlo. No entanto, apesar deste resultado, também ocorreu uma maior percentagem de eventos adversos nos doentes que receberam altas doses de TwHF, como leucopenia e disfunção hepática, seguindo-se os de baixa dose e, posteriormente, o grupo controlo. Ainda assim, estes eventos desapareceram de forma espontânea ou com ajuste da dose de TwHF, considerando, de forma geral, o TwHF bem tolerado nas doses em questão.⁴³

Um outro estudo, em 20 doentes de ambulatório, entre os 25 e 57 anos de idade com DC ativa, realizado com o objetivo de avaliar o efeito do T2, extraído das folhas e raízes de TwHF, sobre os níveis de citocinas inflamatórias e número de Tregs Foxp3+ na mucosa inflamada. Nesta análise, a administração de comprimidos, por via oral, decorreu na dose de 60 mg/dia. Os comprimidos consistiam numa mistura de triptolide, triptiolida, diterpenos e glicosídeos, em que o componente ativo principal foi o triptolide. O tratamento teve a duração de 3 meses. O tratamento com T2 melhorou a inflamação da mucosa, passível de observar a

nível histológico, em que, antes do tratamento, os doentes apresentavam ulceração, dano epitelial, infiltração de células inflamatórias e redução das glândulas tubulares (Figura 4, A e B) e o tratamento com T2 induziu a cicatrização, melhorando a inflamação intestinal. (Figura 4, C e D).⁴⁴

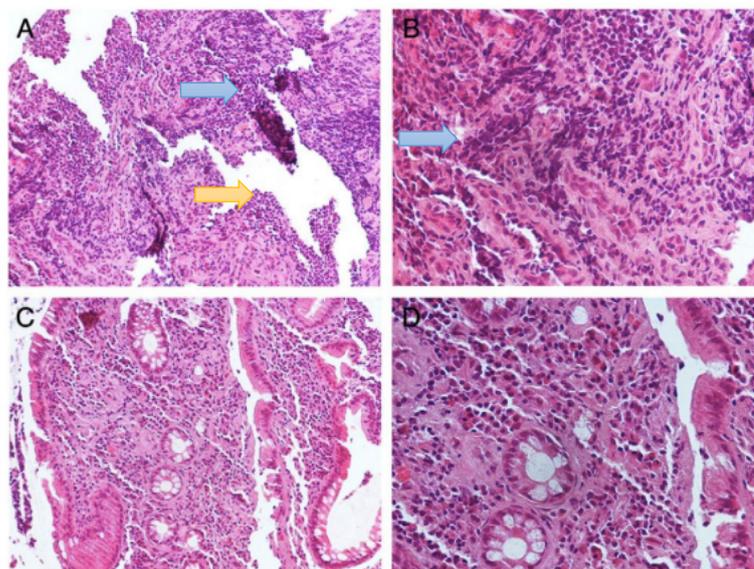
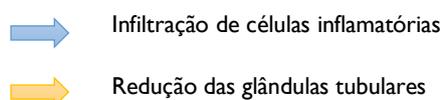


Figura 4: Características Histológicas antes (A e B) e após (C e D) tratamento. Retirado e Adaptado de⁴⁴



Além disso, a análise imunohistoquímica permitiu analisar as alterações das Tregs Foxp3⁺ que tiveram um aumento significativo, após tratamento com T2. O tratamento com T2 diminuiu ainda os níveis de TNF- α , contribuindo para a redução da inflamação e aumentou os níveis da interleucina-10, que está envolvida na atividade das Tregs Foxp3⁺. Demonstrou-se, deste modo, que T2 se revela eficaz na DC, podendo ser um agente promissor no tratamento desta condição.⁴⁴

Apesar do TwHF parecer ser bem tolerado e eficaz, dado que prolonga o tempo de remissão da DC, melhorando o CDAI, a cicatrização da mucosa e diminuindo a inflamação, os estudos realizados tiveram um reduzido número de participantes e, por isso, são necessários ensaios clínicos adicionais, que envolvam uma população numerosa, para que haja uma demonstração mais adequada da sua eficácia e segurança e um esclarecimento aprofundado sobre os mecanismos associados ao TwHF. Reforçar ainda que o número de estudos existentes até ao momento é reduzido no que toca à DC, existindo apenas dois, para além dos abordados, que se focam na prevenção da recorrência pós-operatória.^{47; 48}

4.2 *Cannabis sativa* L.

A *Cannabis sativa* é uma planta medicinal que, atualmente, tem sido muito investigada, por forma a se obter um elevado conhecimento da mesma, correspondendo a uma das plantas medicinais mais estudadas a nível mundial, com impacto na saúde pública. *Cannabis* significa “semelhante a cana” e *sativa* significa “semente”, o que demonstra que a propagação da planta se dá por sementes. De acordo com o novo sistema de classificação, a mesma pertence à família *Cannabaceae*, onde se distinguem três espécies: *C.sativa*, *C. indica* Lam e *C.ruderalis*.^{49; 50}

A *Cannabis sativa* iniciou a sua história, num passado longínquo, num antigo lugar chinês, Xinjiang, onde os indivíduos a consumiam por três motivos: fins religiosos, espirituais ou medicinais. A primeira vez que se falou nesta planta foi na Ásia Central, 5000 anos antes de Cristo (a.C). De seguida, em 2300 a.C, na China, existiu o primeiro relato da sua utilização para fins medicinais. Posteriormente, foi introduzida na Europa, por volta de 1000-2000 a.C. Mais tarde, aproximadamente em 1545, chegou à América do Sul e só depois à América do Norte, em 1606.^{49; 50} Mechoulam e Gaoni, em 1964, procederam ao isolamento e caracterização do principal componente psicoativo da *C.sativa*, o Δ^9 -THC (Δ^9 -tetraidrocanabinol). Após isto, o grupo Howlett reconheceu a presença do recetor canabinóide do tipo 1 (CB1), na qual o Δ^9 -THC exerce a sua função. Mais tarde, foi reconhecido o recetor canabinóide do tipo 2 (CB2). Ao todo, foram isolados cerca de 120 canabinóides, dos quais se destaca o Δ^9 -THC, o canabidiol (CBD) e o canabinol (CBN). De notar que todas as partes da planta, exceto as sementes, podem ter canabinóides, mas eles estão principalmente presentes nos tricomas glandulares das flores femininas. A *C.sativa* tem assim na sua constituição diversos constituintes como canabinóides, terpenóides, flavonoides, alcaloides e outros.^{49; 50} A *Cannabis sativa* inclui tanto o cânhamo como a marijuana ou maconha, sendo que a maconha contém maiores quantidades de Δ^9 -THC e o cânhamo níveis mais elevados de CBD e reduzidos de Δ^9 -THC.⁵¹

Os canabinóides, que se encontram acoplados à proteína G da membrana celular, podem ser divididos em canabinóides endógenos, produzidos a nível do organismo (endocanabinóides), e em canabinóides exógenos, que podem ser obtidos por síntese química, que se nomeiam de canabinóides sintéticos, ou que podem ser provenientes das plantas, sendo denominados de fitocanabinóides. Estes têm a capacidade de modular os recetores CB1 e CB2, ativando-os.⁴⁹

A primeira referência ao sistema Endocanabinóide (ECS) ocorreu quando Devane e seus colegas descreveram pela primeira vez a anandamida (AEA).⁴⁹ Este sistema tem a função de proceder à regulação do sistema nervoso central, sendo constituído por: endocanabinóides,

sendo os principais a anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG) que, apesar das semelhanças nas suas estruturas químicas, possuem funções fisiológicas e fisiopatológicas distintas, recetores canabinóides (CB1 e CB2) e por enzimas responsáveis pela síntese e degradação dos endocanabinóides, sendo as mais relevantes a monoacilglicerol lipase (MGL) e a amida hidrolase de ácido gordo (FAAH), que quebra a ligação amida e liberta o ácido araquidónico e a etanolamina da AEA.^{49: 52} Os recetores CB1, os mais abundantes, são expressos no sistema nervoso central, em particular nos gânglios, córtex, hipocampo e cerebelo. Os recetores CB2 são expressos em níveis muito reduzidos no sistema nervoso central, sendo mais abundantes a nível dos tecidos/órgãos do sistema imunitário e também em células do sistema imune, como por exemplo, células B, macrófagos e células NK. O 2-AG é um agonista de alta eficácia para os recetores CB1 e CB2, no entanto, a AEA é um agonista de baixa eficácia para o CB1 e CB2. No entanto, além destes recetores, os endocanabinóides podem ainda ser ativados por outros recetores nomeadamente os TRPV1 e os recetores ativados pelo proliferador peroxisoma (PPAR).^{52: 53: 54} O ECS detém um papel importante na regulação da função do trato gastrointestinal incluindo na motilidade, inflamação, dor e permeabilidade.⁵⁵

Atualmente, a *Cannabis* tem vindo a ser investigada em inúmeras doenças como o cancro, a doença de Alzheimer, diabetes, ansiedade, doença inflamatória intestinal, doença de Parkinson, esquizofrenia, entre outras condições.⁵⁶ A ação do CBD, um dos principais componentes, passa pela inibição da quimiotaxia e proliferação dos neutrófilos, estimulação da libertação de ácido araquidónico, com redução da prostaglandina E2 (PGE2) e a produção de óxido nítrico. O CBD reduz também a expressão de IL-12, aumenta a expressão da IL-10 e diminuiu a produção e libertação de citocinas pró-inflamatórias como a IL-1, IL-6 e IFN. Como apresenta baixa afinidade para CB1 e CB2, um dos seus possíveis mecanismos corresponde à inibição da FAAH, a enzima que hidrolisa a anandamida.⁵⁷ Dadas as propriedades anti-inflamatórias que apresenta, poderá ser útil e benéfica no tratamento da DC ativa em adultos, uma vez que na DC há uma cascata inflamatória descontrolada, devido ao excesso de citocinas pró-inflamatórias.^{49: 54: 58} Após pesquisa de quais as análises existentes, foram encontrados cinco estudos que relacionavam a *Cannabis* e DC. Não obstante, em dois desses estudos, não havia distinção entre DC e CU, pelo que se optou por os excluir deste trabalho. Um outro, ao qual não foi possível aceder, também foi excluído. Serão assim abordados dois deles.

Um estudo duplamente cego, prospetivo, randomizado e controlado por placebo foi realizado com o objetivo de estudar o efeito da *Cannabis* em 21 doentes com DC ativa, que não responderam a tratamento com tiopurinas, corticosteroides e anti-TNF- α . O grupo de

estudo, constituído por 11 participantes, recebeu *Cannabis*, duas vezes por dia, na forma de cigarros que continham 115 mg de tetrahydrocannabinol (THC), obtidos das flores secas e o outro, o placebo ou controlo, com dez doentes, recebeu flores de *Cannabis* sem THC, também na forma de cigarros. O estudo teve a duração de 8 semanas.⁵⁹ Antes do tratamento, o CDAI médio foi de 330 ± 105 no grupo de estudo e 373 ± 94 no placebo. Após as 8 semanas, o CDAI sofreu uma diminuição, atingindo valores de 152 ± 109 e 306 ± 143 nos grupos de estudo e controlo, respetivamente. A taxa de resposta, isto é, uma redução de CDAI superior a 100 pontos foi de 90% no grupo em estudo, já que se verificou em 10 de 11 participantes.⁵⁹ Além disso, existiu também maior qualidade de vida no grupo de estudo, em que os indivíduos se apresentavam satisfeitos com o tratamento, com menos dor, mais apetite e ainda maiores taxas de remissão. Aquando da descontinuação do tratamento, não se verificaram sintomas de abstinência, porém, a *Cannabis* apresentou mais efeitos adversos em comparação com o placebo. Os efeitos adversos incluíram sonolência, náuseas, confusão, tontura, perda de memória e dificuldade de concentração. Todos eles foram considerados leves.⁵⁴ *Cannabis* induziu a remissão clínica em 50% dos pacientes, sendo que a melhoria observada foi apenas sintomática, ao nível do CDAI, sem evidência da redução da atividade anti-inflamatória. Assim, não é possível concluir que a *Cannabis* é uma opção bem-sucedida no tratamento deste processo inflamatório.⁵⁹

Num estudo randomizado e controlado com placebo, duplamente cego, levado a cabo em doentes com DC ativa, que não responderam a tratamentos com tiopurinas, anti-TNF- α e corticosteroides, foi analisada a eficácia do óleo CBD, administrado por via sublingual (2 ml, 2 vezes por dia), ao longo de 8 semanas. O CBD é um canabinóide anti-inflamatório e imunomodulador, com elevada tolerabilidade nos humanos, sendo, por isso, dos candidatos mais atrativos no que toca a doenças inflamatórias como a DC. Neste estudo houve uma melhoria do CDAI após o tratamento, correspondente a uma redução de 337 ± 108 para 220 ± 122 no grupo estudo e de 308 ± 106 para 216 ± 121 no grupo placebo. Todavia, conclui-se que a diferença entre o grupo de estudo e o placebo não foi significativa. O CBD apresentou um excelente perfil de segurança e tolerabilidade. Apesar do seu potencial promissor em estudos pré-clínicos, os efeitos associados à *Cannabis*, como por exemplo a euforia, ansiedade e dependência, são fatores limitantes ao seu uso.⁵⁷ Apesar de seguro, não apresentou benefícios do seu uso. Isto pode dever-se a falta de efeito do CBD na DC, pequena dose de CBD utilizada, reduzido número de participantes e/ou falta de sinergismo necessário com outros canabinóides.⁵⁷ Além dos pontos referidos, sabe-se que o modo comum de consumo de *Cannabis* é por cigarros. Isto leva a um rápido aumento dos níveis sanguíneos de canabinóides e o calor causa oxigenação da *Cannabis*, que contribuiu para a produção de canabinóides mais

ativos. O consumo oral, embora mais “atraente” que a inalação, pode ser menos eficaz. No entanto, é necessário ter em conta que o tabagismo é um dos possíveis fatores de risco que podem levar à DC ou ao seu agravamento e, geralmente, os fumadores de *Cannabis* também utilizam tabaco, apresentando assim um risco acrescido.^{54; 57; 58}

Os estudos referidos anteriormente tiveram problemas em comum: o reduzido número de participantes e problemas de qualidade, que contribuem para a falta de evidência científica e aumento do risco de viés. Além disso, outra limitação do estudo é que os autores não referem como foi medida a inflamação.⁵⁴ É perceptível que são necessários mais estudos, com um maior número de participantes, para se perceber se esta planta é útil na terapia complementar e alternativa. É crucial entender quais os seus benefícios e riscos, para uma avaliação mais correta, exata e precisa. Deve ainda ser feito um acompanhamento a longo prazo, para avaliar o impacto de possíveis sintomas de abstinência e para garantir a segurança do seu uso, principalmente a nível cognitivo. Até lá, a *Cannabis* deve ser reservada apenas para utentes que esgotem todas as opções medicamentosas e cirúrgicas possíveis, sendo que não é recomendada a longo prazo. Além do descrito anteriormente, torna-se importante referir que, dentro das indicações terapêuticas aprovadas pelo INFARMED para a *Cannabis*, não consta nenhuma que remeta para ação inflamatória na DC, o que permite concluir que uma investigação mais profunda deverá ser feita, para uma melhor compreensão da atividade da planta neste aspeto.⁵⁶

4.3 *Artemisia absinthium* L.

Artemisia absinthium, conhecida como absinto, corresponde a uma planta herbácea, do tipo arbusto, da família *Asteraceae*. Esta planta medicinal é proveniente da Europa, Ásia Ocidental e Norte de África. A concentração de óleo essencial, localizado nas folhas e flores do absinto, varia de 0,2% em climas secos a 1,5% nos ambientes húmidos. O óleo é constituído por componentes como ésteres de álcool tujílico, α e β - tujona, α -candineno, entre outros. Para além do óleo essencial, apresenta outros compostos químicos como as lactonas esquiterpenóides amargas, incluindo a absintina e os seus isómeros (anabsintina, anabsina, artabsina e absintolida), outros compostos amargos (artamidina, artamarina), azulenos, flavonoides, chalconas (cardamonina), cumarinas, ácidos fenólicos, etc. A α e β -tujona representam os compostos mais tóxicos, que podem provocar neurotoxicidade. No entanto, a Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA) afirma que estão em baixa concentração no óleo essencial, havendo ausência de efeitos tóxicos.⁶⁰

Na medicina popular, o absinto é usado há milénios, particularmente em doenças parasitárias e doenças digestivas. No uso tradicional, as folhas recomendam-se para controlo

da temperatura e as flores para as doenças do estômago e helmintíases. Desde então, tem vindo a ser utilizado em casos de icterícia, constipação, anemia e cicatrização de feridas. Na MTC é indicado no tratamento de cancro. Além do seu uso terapêutico, atualmente, a sua aplicação passa também pelos cosméticos e indústria alimentar.⁶⁰ *Artemisia absinthium* contém uma monografia publicada na Agência Europeia do Medicamento (EMA), cujas indicações, com base no uso bem estabelecido, são a perda temporária de apetite, distúrbios dispépticos e distúrbios gastrointestinais.⁶¹

Investigações têm sido realizadas para compreensão dos possíveis efeitos anti-inflamatórios do absinto e seus componentes na DC. A atividade anti-inflamatória da cardamonina é conseguida pela supressão de óxido nítrico e óxido nítrico sintase induzível, moléculas envolvidas na via do NF- κ B e TNF- α . Sabe-se que a DC está associada a níveis elevados de TNF- α . Ora, a inibição de NO e iNOS, ao promover a diminuição dos níveis de NF- κ B e TNF- α , reduz a inflamação. O flavonoide 3,6,3',5'-tetrametoxi-7,4'-hidroxiflavona (p7F) também suprime a via do NF- κ B e TNF- α . Artemisina e seus metabolitos, como artesunato, realizam também essa supressão e reduzem a secreção de algumas interleucinas como a IL-6 e IL-8.⁶⁰

Um ensaio clínico controlado, randomizado, aberto e multicêntrico, desenvolvido em 2011, englobou 20 indivíduos, 10 doentes com diagnóstico de DC e 10 saudáveis, com a finalidade de avaliar o efeito da *Artemisia absinthium* na DC. Para isso, durante 6 semanas, os participantes do estudo receberam, por via oral, cerca de 3750 mg de pó seco de absinto. As cápsulas tinham 400 mg de pó que incluía 250 mg de absinto. Foram administradas 3 cápsulas, 3 vezes por dia, a cada indivíduo. O pó seco era proveniente de um extrato, obtido das folhas e caules seco de absinto, e continha entre 0,25% e 1,32% de óleo essencial, absintina, anabsina, artemisinina, anabsintina, artabsina e matricina. O absinto foi padronizado, tendo em conta que, para alegar elevada qualidade, deveria apresentar, pelo menos, 0,2% de absintina. Após 6 semanas, os resultados foram claros e estatisticamente significativos, na medida em que os níveis de TNF- α diminuíram de $24,5 \pm 3,5$ pg/ml para $8,0 \pm 2,5$ pg/ml no grupo de estudo e de $25,7 \pm 4,6$ pg/ml para $21,1 \pm 3,2$ pg/ml no grupo placebo. Verificou-se uma melhoria dos sintomas clínicos avaliados pelo CDAI (de 275 ± 15 para 175 ± 12 no grupo que recebeu absinto e de 282 ± 11 para 260 ± 14 no grupo controlo), melhoria do humor, sensação de bem-estar e não se registaram efeitos adversos.⁶²

A *Artemisia absinthium* apresenta um futuro promissor como um potencial adjuvante no tratamento da DC, visto que possui compostos com atividade anti-inflamatória, que atuam a nível da via do TNF- α e NF- κ B. Uma das grandes vantagens é o facto de possuir monografia

na EMA e não se verificar a presença de efeitos secundários preocupantes, se utilizado nas doses recomendadas. Todavia, a principal lacuna foi a falta de continuidade de estudos com o absinto a longo prazo. Além do estudo apresentado, apenas foi realizada, em 2007, uma análise que avaliou o seu efeito poupador de esteroides. Posto isto, é fulcral e necessária a existência de estudos mais robustos, que permitam obter mais evidências clínicas do seu uso na DC.⁶³

4.4 *Boswellia serrata* L.

A *Boswellia serrata*, proveniente da Índia, é uma planta medicinal tipicamente encontrada nos desertos, utilizada há numerosos anos, no tratamento de várias doenças. Destaca-se o seu uso na Medicina Ayurveda, sistema de medicina alternativa e tradicional da Índia.⁶⁴ Hipócrates, Galeno e Celso são exemplos de personalidades que recorriam à planta para fins medicinais no tratamento de tumores, edemas, carcinomas, doenças inflamatórias e do trato respiratório. Antigamente, queimavam a resina da *Boswellia serrata*, conhecida como incenso ou olíbano, pois os seus fumos melhoravam o cheiro do ar, serviam para a desinfecção, cerimónias e fins médicos. A resina é constituída por muco, óleo volátil e ácidos resínicos. Estes últimos contêm triterpenos pentacíclicos e tetracíclicos. Recolhia-se ainda o óleo da resina, que continha como principais componentes ativos os ácidos boswellicos (terpenos pentacíclicos), com potencial anti-inflamatório.⁶⁵

Sabe-se que a cascata do ácido araquidónico, ativada pela fosfolipase A2, está envolvida na produção de mediadores de inflamação. O que acontece é que o ácido araquidónico leva à produção de leucotrienos e prostaglandinas, pela via da 5-lipoxigenase e ciclooxigenase, respetivamente. Nas DII, os leucotrienos tendem a estar aumentados, devido a uma resposta inflamatória exacerbada. Os ácidos boswellicos exercem um papel fundamental na DC, dado que suprimem a via do ácido araquidónico. De outro modo, pensa-se que a *Boswellia serrata* esteja ainda envolvida na supressão da via do NF-κB, resultando em níveis reduzidos de TNF-α, contribuindo também para a melhoria da DC.^{65; 66}

Apenas existe registo de dois estudos clínicos realizados com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da *Boswellia serrata* na DC.⁶⁷ Um deles, um estudo randomizado, duplamente cego e controlado, foi levado a cabo em 2001, para comparar a eficácia e segurança do extrato de resina de *Boswellia serrata* H15 em relação à messalazina. O CDAI melhorou, mas não se obtiveram diferenças significativas do CDAI do grupo que recebeu a planta e do que recebeu messalazina. Ainda assim, a *Boswellia serrata* apresentou uma boa relação benefício/risco.⁶⁸ O estudo realizado em 2011 teve como finalidade avaliar a eficácia e segurança de um extrato de *Boswellia serrata* (Boswelan) com 80% de etanol, extraído da resina da *Boswellia serrata* na manutenção da remissão da DC, ao longo de 52 semanas. A análise foi

duplamente cega, randomizada, controlada e multicêntrica. 40 pessoas receberam placebo e 42 doentes em remissão receberam Boswelan (cápsulas de 400 mg, 3x2 cápsulas por dia). 59,9% do grupo que recebeu Boswelan permaneceu em remissão comparado com 55,3% do placebo (diferença não significativa entre grupos). O Boswelan foi bem tolerado e não apresentou efeitos adversos. No entanto, o CDAI aumentou com o seu uso. De notar que o estudo foi encerrado prematuramente devido ao facto de não se atingir o *outcome* primário de eficácia esperado.⁶⁹

Apesar do potencial anti-inflamatório dos componentes da *Boswellia serrata* e da mesma apresentar um bom perfil de segurança, há falta de eficácia comprovada do seu uso na manutenção da remissão da DC.^{68; 69} Pode concluir-se que não existem dados suficientes para perceber o contributo da *Boswellia serrata* na DC. Uma das lacunas é o facto de não existir continuidade da investigação ao longo do tempo. Mais estudos são necessários para avaliar o seu potencial como terapia complementar na DC.⁶⁵

4.5 *Pistacia lentiscus* L.

A *Pistacia lentiscus* é uma planta medicinal, conhecida como lentisco, da família *Anacardiaceae*, do tipo arbusto, proveniente da região mediterrânea. Encontra-se na Europa Mediterrânea, Norte de África e Próximo Oriente. Em Portugal, está presente em grande parte do território, de norte a sul do país. Tem como constituintes os ácidos terpénicos, proteínas arabinogalactanas e fenóis, em baixa concentração. Com a sua resina, faz-se a mástique, uma goma-resina, com propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, usada pelos gregos desde 3000 a.C., para fins cosméticos, culinários, preparação de bebidas e para fins medicinais, em doenças gástricas.⁷⁰ Na monografia da EMA, as indicações terapêuticas da resina de *Pistacia lentiscus* como medicamento à base de plantas englobam distúrbios dispépticos, tratamento sintomático de inflamações da pele e cicatrização de pequenas feridas.⁷¹

A sua investigação na DC deve-se ao seu potencial de melhoria ou redução dos sintomas, por um mecanismo de inibição da produção de mediadores pró-inflamatórios por macrófagos ativados e de citocinas por células mononucleares do sangue periférico (PBMC).⁷⁰ Como já referido, na DC, o TNF- α , mediador pró-inflamatório produzido por monócitos, macrófagos ou células T envolvido na proliferação, diferenciação e função de cada tipo de célula, encontra-se aumentado. Também as PBMC estão altamente ativadas, promovendo uma produção alterada de citocinas.⁷⁰ Tem vindo a ser investigado o papel do lentisco na diminuição da secreção de TNF- α e no aumento da libertação de fator inibidor de migração de macrófagos, constituindo um mecanismo vantajoso na regulação da função imune.⁷²

Em 2018, testou-se o efeito de um suplemento oral de *Pistacia lentiscus* na DII, através de um ensaio clínico controlado, randomizado, duplo cego, com a duração de 3 meses. Os participantes foram doentes com DC ou CU, com a medicação habitual. O grupo de intervenção recebeu 2,8g de lentisco por dia (4 comprimidos de 700mg de extrato resinoso seco, obtido dos caules e ramos da *Pistacia lentiscus*). Foram avaliados inúmeros parâmetros que permitiam obter informação sobre qualidade de vida, melhoria dos sintomas, índices bioquímicos, marcadores inflamatórios fecais e sanguíneos. Os resultados obtidos foram os seguintes: ausência de efeitos adversos relatados; melhoria da pontuação no questionário de doença inflamatória intestinal (IBDQ) no grupo de intervenção; níveis reduzidos de lisozima fecal, proteína envolvida na resposta imune inata e que se encontra em níveis superiores na DII; calprotectina e lactoferrina fecal aumentadas no grupo placebo, mas não no grupo de estudo; diminuição do fibrinogénio, que comumente está aumentado em condições inflamatórias; e aumento do ferro sérico, que poderá ser atribuído a uma melhoria sintomática, maior absorção de nutrientes ou menores perdas intestinais. Segundo estes resultados, pode concluir-se que *Pistacia lentiscus* representa um potencial adjuvante na terapia da DC, apesar de mais estudos serem necessários.⁷³ Também em 2018 se realizou mais um ensaio clínico de fase II, randomizado, duplamente cego e controlado por placebo, em 60 doentes com DII (40 com DC e 20 com CU), durante 3 meses. Neste, o objetivo foi avaliar o efeito da suplementação de *Pistacia lentiscus* (2,8g/dia) nos biomarcadores de stress oxidativo em doentes com DII, com a medicação habitual, e ainda o perfil de aminoácidos. Tem vindo a ser discutida a hipótese de o stress oxidativo ser um possível causador de DII, envolvido na sua patogénese, progressão e gravidade. Na presença de inflamação, ocorre produção excessiva de espécies reativas de oxigénio (ROS) e nitrogénio (RNS), que levam ao stress oxidativo, que aumenta o risco cardiovascular. Alterações nas RNS promovem a superprodução de metabolitos reativos e citotóxicos de oxigénio, inibindo o sistema antioxidante e provocando, assim, lesão oxidativa da membrana da mucosa intestinal. Noutro âmbito, poderão também os aminoácidos constituírem um foco na investigação, já que são reguladores das vias metabólicas, auxiliando na inibição da inflamação e stress oxidativo, pelo bloqueio da via NF- κ B. Não ocorreram efeitos adversos associados ao uso da planta medicinal, a nível do perfil de aminoácidos não se registaram diferenças significativas entre grupos, porém, ao nível dos marcadores de stress oxidativo, os níveis da razão oxLDL/LDL e oxLDL/HDL encontravam-se reduzidos, demonstrando o potencial da *Pistacia lentiscus* como antioxidante na DII.⁷³

No ano de 2007 já havia sido realizado um estudo com a finalidade de analisar os efeitos da suplementação mástique em portadores de DC, numa população de 18 pessoas, 10 com DC e 8 saudáveis. No final de 4 semanas contínuas com administração de 2,2 g de mástique

por dia, verificou-se uma redução do CDAI, uma melhoria do estado nutricional, redução de TNF- α e aumento da libertação de fator inibidor de migração de macrófagos. Este estudo foi o potenciador das investigações atuais centradas no lentisco no que à área da DC diz respeito, já que os resultados do mesmo foram promissores, observando-se melhoria das características clínicas e regulação da inflamação.⁷²

4.6 *Curcuma longa* L.

A *Curcuma longa* é uma planta herbácea, da família do gengibre, conhecida como açafrão-da-índia. Proveniente da Ásia, a mesma é usada como aditivo alimentar e em tratamentos médicos, principalmente na MTC e na Medicina Ayuverda.⁷⁴

O seu principal componente ativo é a curcumina, um curcuminóide polifenólico, derivado dos rizomas, que se encontra numa percentagem correspondente a 2%-5% do seu pó. A curcumina é responsável pelo potencial antioxidante, antimicrobiano, anti-inflamatório e anticancerígeno que a planta possui, sendo usada em doenças como o cancro, doenças autoimunes, neurológicas, cardiovasculares, entre outras. *Curcuma longa* tem um alto perfil de segurança, no entanto, apresenta baixa biodisponibilidade, como consequência da sua lenta e reduzida absorção e elevada velocidade de metabolização e eliminação.^{74;75}

Curcuma longa está indicada, segundo a monografia da EMA, em caso de distúrbios digestivos.⁷⁶ Na DC o seu mecanismo de ação passa pela inibição da via do NF- κ B e de citocinas inflamatórias, como o TNF- α .⁷⁵

Ao longo do tempo, vários estudos têm sido realizados para compreender qual o papel da *Curcuma longa* nas DII, porém a maioria tem tido como foco doentes com CU. Todavia, Suskind *et al.* e Schneider *et al.*, recrutaram indivíduos com DC para avaliação da tolerabilidade da curcumina e comparação da mesma com um agente anti-TNF- α , respetivamente.^{77;78}

Recentemente, um estudo multicêntrico, randomizado, controlado por placebo, duplo cego, com a duração de 12 semanas, avaliou a eficácia e segurança de Theracurmina, uma preparação contendo curcumina, produzido por micropartículas e dispersão coloidal (sistema de libertação baseado em nanopartículas) com uma taxa de absorção 27 vezes superior à da curcumina, no tratamento da DC leve a moderada. O grupo de estudo, com 20 participantes, recebeu 360 mg/dia (180 mg de manhã e 180 mg à noite). Os resultados foram os seguintes: redução do CDAI da semana 0 para a semana 12; diminuição da frequência de fezes e da dor abdominal; remissão clínica de 40% no grupo de estudo contra 0% do placebo; melhor cicatrização da lesão anal no grupo que recebeu o derivado da curcumina; melhoria dos resultados endoscópicos, como se pode observar na Figura 5, em que ocorre uma redução notória do *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease* (SESCD), devido à cicatrização de uma

úlceras longitudinais abertas e ativas; remissão endoscópica de 15% no grupo de estudo contra 0% no controle; ausência de efeitos adversos graves; e inexistência de diferenças nos parâmetros sanguíneos. Percebe-se, com os resultados supracitados, que a Theracurmina apresenta benefícios a nível da DC, mas investigações adicionais devem ser executadas em pacientes com DC grave.⁷⁵

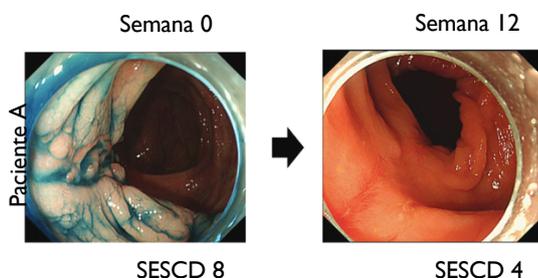


Figura 5: Eficácia Endoscópica da Theracurmina. Retirado e Adaptado de⁷⁵

5 Papel do Farmacêutico no Acompanhamento e Aconselhamento do Doente com DC

O Farmacêutico, especialista do medicamento e com a função de prestação de cuidados de saúde, é um dos elos de ligação mais importante ao utente, dado que, muitas das vezes, é à Farmácia que as pessoas recorrem em primeiro lugar, para esclarecer certas dúvidas, colocar questões e pedir determinados aconselhamentos, criando-se uma relação de proximidade farmacêutico-utente. Esta relação prima sempre pela promoção da saúde e prevenção da doença.

Inicialmente, aquando do aparecimento de possíveis sintomas, específicos da doença e, muitas das vezes, não específicos da DC, os indivíduos deslocam-se ao estabelecimento farmacêutico procurando terapêutica de alívio sintomático. Nestes casos, o farmacêutico deve ter especial atenção, percebendo se há carência de uma ida ao médico de família ou ao hospital, para um melhor diagnóstico do problema de saúde do utente. Num segundo momento, após o diagnóstico de DC propriamente dito, o papel interventivo já se deve focar no acompanhamento do doente a longo prazo, primando sempre pela adesão à terapêutica, prestando informações úteis acerca das características da doença, de possíveis efeitos secundários da medicação, modo de conservação da medicação, via de administração, modo de utilização e respetiva monitorização.

Aliado ao tratamento farmacológico, é essencial aconselhar ao doente certas medidas não farmacológicas úteis para a condição que apresentam, nomeadamente a necessidade de uma alimentação adequada, com uma dieta correta, a realização de exercício físico,

interrupção imediata dos hábitos tabágicos e o controlo do *stress* e emoções, fatores que têm impacto na DC.

Considero que uma relação de proximidade entre o farmacêutico e o utente ou familiares contribui para uma melhor gestão dos tratamentos, colaborando para uma melhor qualidade de vida e, por outro lado, aumentando o grau de confiança ao Farmacêutico enquanto Profissional de Saúde que pretende uma cooperação e um acompanhamento constante e a longo prazo.

6 Conclusão e Perspetivas Futuras

Ao longo do tempo, é perceptível que o estudo fisiopatológico do intestino tem vindo a ganhar cada vez mais relevância, dado que, de facto, o bem-estar do mesmo influencia a saúde mental e do organismo. As DII, apesar de toda a investigação, apresentam ainda inúmeras incógnitas, desde as suas causas aos mecanismos pelos quais se originam. Por esse motivo, o tratamento da DC visa apenas uma melhoria da qualidade de vida do doente, dado que não existe a cura definitiva. Ora, assim sendo, a fitoterapia tem sido avaliada, por forma a compreender se constitui uma possível terapia alternativa, complementar e mais segura relativamente ao tratamento farmacológico atual.

No decorrer da monografia, foram abordados vários estudos com a finalidade de avaliar a eficácia e segurança de determinadas plantas medicinais: *Tripterygium wilfordii* Hook F, *Cannabis sativa* L., *Artemisia absinthium* L., *Boswellia serrata* L., *Pistacia lentiscus* L. e *Curcuma longa* L.. Embora pareçam ter propriedades que auxiliem na melhoria da DC, as evidências científicas são muito limitadas e insuficientes para justificar a sua utilização na terapêutica da DC. Além disso, os estudos analisados tiveram um número de participantes reduzido e curta duração. Muitos deles têm também informação incompleta, o que torna mais difícil a sua interpretação e compreensão. Analisando todos os estudos que aqui referenciados, não considero que haja uma planta que seja vantajosa em relação a outra no tratamento da DC, dada a falta de evidência que apresentam. Algumas delas, como *Tripterygium wilfordii* Hook F e *Artemisia absinthium* L., ainda que revelem resultados promissores, suscitam o levantamento de uma questão. Não existiu, em nenhuma delas, a continuidade de estudos, apresentando ambas, como análise mais atual, o ano de 2011. Ora, isto leva-nos a refletir sobre se é realmente benéfica a sua investigação e o porquê desta não continuidade. Por outro lado, outros ensaios clínicos, apesar de mais atuais e com resultados promissores, como a *Cannabis sativa* L., possuem efeitos adversos graves, o que torna necessário mais pesquisa a nível da relação benefício/risco. Acredito que a pesquisa na área da suplementação com *Pistacia lentiscus* L., ainda que recente, seja talvez a que possuiu mais potencial, suscitando o interesse na

continuidade da sua investigação. A esta junta-se a *Curcuma longa* L., com resultados também relevantes e pelo facto de se avaliar uma opção vantajosa, na medida em que se ultrapassa a principal limitação da curcuma: a reduzida absorção. A nível da *Boswellia serrata* L., considero que o não seguimento de investigação se deve ao facto da mesma não ter apresentado eficácia, apesar de segura.

Em suma, apostar na fitoterapia como terapêutica alternativa ou complementar na DC poderá ter um futuro auspicioso, porém, para uma dedução mais assertiva, mais estudos neste âmbito são necessários. Os mesmos deverão ser mais homogêneos, ter um maior número de participantes e serem realizados a longo prazo. Em todos eles, deve realizar-se uma reflexão aprofundada, analisando questões como eficácia e segurança, mantendo sempre o foco no doente e percebendo, com base em análises anteriores, a relevância ou não da elaboração de determinada análise.

7 Referências Bibliográficas

1. **Diário da República, 1.ª série — N.º 220 — 15 de novembro de 2017 -2017.** [Acedido em 10 fev. 2022]. Disponível em: <https://files.dre.pt/gratuitos/1s/2017/11/22000.pdf>
2. Conselho Federal de Nutricionistas. (maio de 2018). [Acedido em 10 fev. de 2022]. Dia Mundial da Saúde Digestiva. Disponível em <https://www.cfn.org.br/index.php /noticias /dia-mundial-da-saude-digestiva-2/> - [s.d.].
3. ELIAKIM, Abraham *et al.* - **World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines.**
4. GOMOLLÓN, Fernando *et al.* - 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part I: Diagnosis and medical management. **Journal of Crohn's and Colitis.** ISSN 18764479. 11:1 (2017) 3–25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
5. VEAUTHIER, Brian; HORNECKER, Jaime R. - Crohn's Disease: Diagnosis and Management. **American family physician.** ISSN 1532-0650. 98:11 (2018) 661–669.
6. SANDS, Bruce E. - Inflammatory bowel disease: past, present, and future. **Journal of gastroenterology.** ISSN 0944-1174. 42:1 (2007) 16–25. doi: 10.1007/s00535-006-1995-7.
7. SAIRENJI, Tomoko; COLLINS, Kimberly L.; EVANS, David V. - An Update on Inflammatory Bowel Disease. **Primary Care: Clinics in Office Practice.** ISSN 0095-4543. 44:4 (2017) 673–692. doi: 10.1016/J.POP.2017.07.010.
8. GUO, Bao Jian *et al.* - Biological and clinical implications of herbal medicine and natural products for the treatment of inflammatory bowel disease. **Annals of the New York Academy of Sciences.** ISSN 17496632. 1401:1 (2017) 37–48. doi: 10.1111/nyas.13414.
9. WILKINS, Thad; JARVIS, Kathryn - **Diagnosis and Management of Crohn's Disease.**
10. TORRES, Joana *et al.* - Crohn's disease. **The Lancet.** ISSN 1474547X. 389:10080 (2017) 1741–1755. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1.
11. ANANTHAKRISHNAN, Ashwin N. *et al.* - Environmental triggers in IBD: A review of progress and evidence. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology.** ISSN 17595053. 15:1 (2018) 39–49. doi: 10.1038/nrgastro.2017.136.

12. GUAN, Qingdong - A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Immunology Research**. ISSN 23147156. 2019:2019). doi: 10.1155/2019/7247238.
13. BALLESTER FERRÉ, María Pilar; BOSCA-WATTS, Marta Maia; MÍNGUEZ PÉREZ, Miguel - Crohn's disease. **Medicina Clínica**. ISSN 15788989. 151:1 (2018) 26–33. doi: 10.1016/j.medcli.2017.10.036.
14. FEUERSTEIN, Joseph D.; CHEIFETZ, Adam S. - Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. **Mayo Clinic Proceedings**. ISSN 19425546. 92:7 (2017) 1088–1103. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.04.010.
15. KIRSNER, Joseph B. - **Historical origins of current IBD concepts** [Acedido em 30 ago. 2022].
16. MENDONÇA, A. - **Relatório do Projecto OTSA (POCTEP) 0108-OTSA-2-E. Observatório Transfronteiriço de Sanidade Animal** Disponível em <http://hdl.handle.net/10198/7264>. ISBN 978-972-745-137-1.
17. GAJENDRAN, Mahesh *et al.* - A comprehensive review and update on Crohn's disease. **Disease-a-Month**. ISSN 15578194. 64:2 (2018) 20–57. doi: 10.1016/j.disamonth.2017.07.001.
18. RODA, Giulia *et al.* - Crohn's disease. **Nature Reviews Disease Primers**. ISSN 2056676X. 6:1 (2020). doi: 10.1038/s41572-020-0156-2.
19. SHAH, Shailja C.; ITZKOWITZ, Steven H. - Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Management. **Gastroenterology**. ISSN 15280012. 162:3 (2022) 715-730.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2021.10.035.
20. KUPKA, Tomas *et al.* - Crohn's disease - genetic factors and progress of the disease. **Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Czech Repub.** 2018) 162(2):139–143. doi: 10.5507/bp.2017.058.
21. LIU, Jimmy Z. *et al.* - Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. **Nature Genetics**. ISSN 15461718. 47:9 (2015) 979–986. doi: 10.1038/ng.3359.
22. MAGALHAES, Joao G. *et al.* - What is new with Nods? **Current Opinion in Immunology**. ISSN 09527915. 23:1 (2011) 29–34. doi: 10.1016/j.coi.2010.12.003.

23. ANANTHAKRISHNAN, Ashwin N. - Epidemiology and risk factors for IBD. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**. ISSN 17595053. 12:4 (2015) 205–217. doi: 10.1038/nrgastro.2015.34.
24. LAKATOS, Peter Laszlo; SZAMOSI, Tamas; LAKATOS, Laszlo - Smokin in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly? 2007). doi: 10.3748/wjg.v13,i46,6134.
25. SANDEFUR, Kelsea *et al.* - Crohn's disease remission with a plant-based diet: A case report. **Nutrients**. ISSN 20726643. 11:6 (2019). doi: 10.3390/nu11061385.
26. HIBI, Toshifumi; OGATA, Haruhiko - Novel pathophysiological concepts of inflammatory bowel disease. **Journal of Gastroenterology**. ISSN 09441174. 41:1 (2006) 10–16. doi: 10.1007/s00535-005-1744-3.
27. RINNINELLA, Emanuele *et al.* - What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. **Microorganisms**. ISSN 20762607. 7:1 (2019). doi: 10.3390/microorganisms7010014.
28. Microfobia Intestinal. O que é e qual a sua função. CUF. <https://www.cuf.pt/mais-saude/microbiota-intestinal-o-que-e-e-qual-sua-funcao>. - [s.d.].
29. CHAMBERS, T. J.; MORSON, B. C. - The granuloma in Crohn's disease. **Gut**. ISSN 00175749. 20:4 (1979) 269–274. doi: 10.1136/gut.20.4.269.
30. PEETERS, Marc *et al.* - **Diagnostic Value of Anti-Saccharomyces cerevisiae and Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies in Inflammatory Bowel Disease.**
31. ZHOLUDEV, Anna *et al.* - Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: Diagnostic value and correlation with disease phenotype. **American Journal of Gastroenterology**. ISSN 00029270. 99:11 (2004) 2235–2241. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.40369.x.
32. CAIO, Giacomo *et al.* - Nutritional treatment in crohn's disease. **Nutrients**. ISSN 20726643. 13:5 (2021). doi: 10.3390/nu13051628.
33. ZOLI, Giorgio *et al.* - **Increased Energy Expenditure in Growing Adolescents with Crohn's Disease.**
34. OWCZAREK, Danuta *et al.* - Diet and nutritional factors in inflammatory bowel diseases. **World Journal of Gastroenterology**. ISSN 22192840. 22:3 (2016) 895–905. doi: 10.3748/wjg.v22.i3.895.

35. MOORTHY, Denish; CAPPELLANO, Kathleen L.; ROSENBERG, Irwin H. - Nutrition and Crohn's disease: An update of print and Web-based guidance. **Nutrition Reviews**. ISSN 00296643. 66:7 (2008) 387–397. doi: 10.1111/j.1753-4887.2008.00048.x.
36. CONNO, Barbara DE *et al.* - Nutraceuticals and Diet Supplements in Crohn's Disease: A General Overview of the Most Promising Approaches in the Clinic. **Foods**. ISSN 23048158. 11:7 (2022). doi: 10.3390/foods11071044.
37. TRINDADE, Marcel; CAROLYNE PONTES MORCERF, Cely; LOZANO ESPASANDIN, Viviane - **ARTIGO DE REVISÃO** Terapia biológica na doença de Crohn: quando iniciar? **Biologic therapy for Crohn's disease: when to initiate?**
38. **Crohn's disease: management NICE guideline** - Disponível em www.nice.org.uk/guidance/ng129
39. LV, Huawei *et al.* - The genus *Tripterygium*: A phytochemistry and pharmacological review. **Fitoterapia**. ISSN 18736971. 137:2019). doi: 10.1016/j.fitote.2019.104190.
40. BRINKER, Anita M. *et al.* - Medicinal chemistry and pharmacology of genus *Tripterygium* (Celastraceae). **Phytochemistry**. ISSN 00319422. 68:6 (2007) 732–766. doi: 10.1016/j.phytochem.2006.11.029.
41. SONG, Cong Ying; XU, Ying Ge; LU, Yuan Qiang - Use of *Tripterygium wilfordii* Hook F for immune-mediated inflammatory diseases: progress and future prospects. **Journal of Zhejiang University: Science B**. ISSN 18621783. 21:4 (2020) 280–290. doi: 10.1631/jzus.B1900607.
42. LUO, Dan *et al.* - Immunoregulatory effects of *Tripterygium wilfordii* Hook F and its extracts in clinical practice. **Frontiers of Medicine**. ISSN 20950225. 13:5 (2019) 556–563. doi: 10.1007/s11684-018-0649-5.
43. SUN, Jing *et al.* - *Tripterygium wilfordii* hook F as maintenance treatment for Crohn's disease. **American Journal of the Medical Sciences**. ISSN 15382990. 350:5 (2015) 345–351. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000591.
44. LI, Guanwei *et al.* - T2 enhances in situ level of Foxp3+ regulatory cells and modulates inflammatory cytokines in Crohn's disease. **International Immunopharmacology**. ISSN 18781705. 18:2 (2014) 244–248. doi: 10.1016/j.intimp.2013.12.014.
45. YU, Chao *et al.* - Triptolide ameliorates Crohn's colitis is associated with inhibition of TLRs/NF-κB signaling pathway. **Fitoterapia**. ISSN 0367326X. 82:4 (2011) 709–715. doi: 10.1016/j.fitote.2011.02.011.

46. REN, Jianan *et al.* - Efficacy of T2 in active Crohn's disease: A prospective study report. **Digestive Diseases and Sciences**. ISSN 01632116. 52:8 (2007) 1790–1797. doi: 10.1007/s10620-007-9747-y.
47. ZHU, Weiming *et al.* - Tripterygium wilfordii Hook. f. versus azathioprine for prevention of postoperative recurrence in patients with Crohn's disease: A randomized clinical trial. **Digestive and Liver Disease**. ISSN 18783562. 47:1 (2015) 14–19. doi: 10.1016/j.dld.2014.09.008.
48. REN, Jianan *et al.* - Prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: Tripterygium wilfordii polyglycoside versus mesalazine. **Journal of International Medical Research**. ISSN 14732300. 41:1 (2013) 176–187. doi: 10.1177/0300060512474744.
49. GONÇALVES, Elaine C. D. *et al.* - Terpenoids, cannabimimetic ligands, beyond the cannabis plant. **Molecules**. ISSN 14203049. 25:7 (2020). doi: 10.3390/molecules25071567.
50. PREEDY, Victor R. - **Handbook of cannabis and related pathologies: biology, pharmacology, diagnosis, and treatment**. ISBN 9780128007563.
51. BUCKLEY, Megan C.; KUMAR, Anand; SWAMINATH, Arun - Inflammatory Bowel Disease and Cannabis: A Practical Approach for Clinicians. **Advances in Therapy**. ISSN 18658652. 38:7 (2021) 4152–4161. doi: 10.1007/s12325-021-01805-8.
52. LU, Hui Chen; MACKIE, Ken - An introduction to the endogenous cannabinoid system. **Biological Psychiatry**. ISSN 18732402. 79:7 (2016) 516–525. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.07.028.
53. FABRÍCIO, Correspondência *et al.* - **Pharmacological exploitation of the endocannabinoid system: new perspectives for the treatment of depression and anxiety disorders?**
54. KAFIL, Tahir S. *et al.* - Cannabis for the treatment of Crohn's disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. ISSN 1469493X. 2018:11 (2018). doi: 10.1002/14651858.CD012853.pub2.
55. NAFTALI, Timna - An overview of cannabis based treatment in Crohn's disease. **Expert Review of Gastroenterology and Hepatology**. ISSN 17474132. 14:4 (2020) 253–257. doi: 10.1080/17474124.2020.1740590.
56. INFARMED - **Deliberação n.º 11/CD/2019**, atual. 2019.

57. NAFTALI, Timna *et al.* - Low-Dose Cannabidiol Is Safe but Not Effective in the Treatment for Crohn's Disease, a Randomized Controlled Trial. **Digestive Diseases and Sciences**. ISSN 15732568. 62:6 (2017) 1615–1620. doi: 10.1007/s10620-017-4540-z.
58. CARVALHO, Antonelly Cassio Alves DE *et al.* - Cannabis and cannabinoids on the inflammatory bowel diseases: Going beyond misuse. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 21:8 (2020). doi: 10.3390/ijms21082940.
59. NAFTALI, Timna *et al.* - Cannabis induces a clinical response in patients with crohn's disease: A prospective placebo-controlled study. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**. ISSN 15423565. 11:10 (2013). doi: 10.1016/j.cgh.2013.04.034.
60. SZOPA, Agnieszka *et al.* - *Artemisia absinthium* L.—importance in the history of medicine, the latest advances in phytochemistry and therapeutical, cosmetological and culinary uses. **Plants**. ISSN 22237747. 9:9 (2020) 1–33. doi: 10.3390/plants9091063.
61. MEDICINES AGENCY, European - **European Union herbal monograph on *Artemisia absinthium* L., herba Final Initial assessment Discussion in Working Party on European Union monographs and list (MLWP)** Disponível em: www.ema.europa.eu/contact
62. KREBS, Simone; OMER, Talib N.; OMER, Bilal - Wormwood (*Artemisia absinthium*) suppresses tumour necrosis factor alpha and accelerates healing in patients with Crohn's disease - A controlled clinical trial. **Phytomedicine**. ISSN 09447113. 17:5 (2010) 305–309. doi: 10.1016/j.phymed.2009.10.013.
63. OMER, B. *et al.* - Steroid-sparing effect of wormwood (*Artemisia absinthium*) in Crohn's disease: A double-blind placebo-controlled study. **Phytomedicine**. ISSN 09447113. 14:2–3 (2007) 87–95. doi: 10.1016/j.phymed.2007.01.001.
64. PARIAN, Alyssa; LIMKETKAI, Berkeley N. - Dietary Supplement Therapies for Inflammatory Bowel Disease: Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. **Current Pharmaceutical Design**. 22:2016) 180–188.
65. AMMON, H. P. T. - Boswellic acids and their role in chronic inflammatory diseases. Em **Advances in Experimental Medicine and Biology**. [S.l.]: Springer New York LLC, 2016v. 928. p. 291–327.
66. GAYATHRI, B. *et al.* - Pure compound from *Boswellia serrata* extract exhibits anti-inflammatory property in human PBMCs and mouse macrophages through inhibition of

- TNF α , IL-1 β , NO and MAP kinases. **International Immunopharmacology**. ISSN 15675769. 7:4 (2007) 473–482. doi: 10.1016/j.intimp.2006.12.003.
67. NG, S. C.; Y. T., Lam; K. F., Tsoi - The efficacy of herbal therapy in inflammatory bowel disease. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**. 38:2013) 854–863. doi: 10.1111/apt.12464.
68. H., Gerhardt; F., Seifert; H., Vogelsang - Therapie des aktiven Morbus Crohn mit dem *Boswellia-serrata*-Extrakt H15. **Z Gastroenterol**. ISSN 0044-2771. 39:2001) 11–17.
69. HOLTMEIER, Wolfgang *et al.* - Randomized, placebo-controlled, double-blind trial of *Boswellia serrata* in maintaining remission of Crohn's disease: Good safety profile but lack of efficacy. **Inflammatory Bowel Diseases**. ISSN 10780998. 17:2 (2011) 573–582. doi: 10.1002/ibd.21345.
70. DIMAS, Konstantinos - **Chios Mastic Gum: A Plant-produced Resin Exhibiting Numerous Diverse Pharmaceutical and Biomedical Properties Cancer Stem Cells View project cancer treatment by natural extracts View project** Disponível em: www.gummastic.gr
71. MEDICINES AGENCY, European - **European Union herbal monograph on Pistacia lentiscus L., resin (mastix)** Disponível em: www.ema.europa.eu/contact
72. KALIORA, Andriana C. *et al.* - Alterations in the function of circulating mononuclear cells derived from patients with Crohn's disease treated with mastic RAPID COMMUNICATION. ISSN 1007-9327. 2007).
73. PAPADA, Efstathia *et al.* - Antioxidative efficacy of a pistacia lentiscus supplement and its effect on the plasma amino acid profile in inflammatory bowel disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Nutrients**. ISSN 20726643. 10:11 (2018). doi: 10.3390/nu10111779.
74. KOCAADAM, Betül; ŞANLIER, Nevin - Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**. ISSN 15497852. 57:13 (2017) 2889–2895. doi: 10.1080/10408398.2015.1077195.
75. SUGIMOTO, Ken *et al.* - Highly Bioavailable Curcumin Derivative Ameliorates Crohn's Disease Symptoms: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study. **Journal of Crohn's and Colitis**. ISSN 18764479. 14:12 (2020) 1693–1701. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa097.

76. MEDICINES AGENCY, European - **European Union herbal monograph on Curcuma longa L., rhizoma Final Initial assessment Discussion in Working Party on European Union monographs and European Union list (MLWP)**
77. SUSKIND, David L. *et al.* - Tolerability of Curcumina. **Journal of Pediatric Gastroenterol and Nutrition.** 2013) 277–279.
78. SCHNEIDER, Allaire *et al.* - Comparison of remicade to curcumin for the treatment of Crohn's disease: A systematic review. **Complementary Therapies in Medicine.** ISSN 18736963. 33:2017) 32–38. doi: 10.1016/j.ctim.2017.06.002.

8 Anexo - Caso Real do Uso de Dieta à Base de Plantas²⁵

Um indivíduo jovem, do sexo masculino, adulto (25 anos), recentemente diagnosticado com DC, optou por uma dieta à base de plantas (frutas, legumes, alimentos integrais, leguminosas), dado que a terapia farmacológica não o permitia alcançar a remissão.

Em 2014, este jovem apresentou-se, no Departamento de Gastroenterologia, com sintomas variados: perda de peso há vários meses, diarreia e outros sintomas semelhantes a gripe. Tinha histórico de abscesso perianal. O diagnóstico final revelou DC, ao nível do íleo, moderadamente ativa, com inflamação do cólon leve e irregular. A sua pontuação HBI era de 17, o que indicou doença moderadamente grave. Após diagnóstico, iniciou tratamento com infliximabe. Os sintomas melhoraram, após um ano atingiu HBI de 5, mas nunca atingiu remissão clínica. Ao fim de dois anos com este tratamento, decidiu fazer uma dieta exclusivamente à base de plantas, erradicando produtos de origem animal e alimentos processados. Assim, conseguiu uma completa ausência de sintomas (HBI=0). Após 6 meses do início desta dieta (e da adoção de estratégias antistress como o ioga), realizou um *follow-up* que demonstrou completa cicatrização da mucosa, atingindo remissão clínica. Por fim, um ano após o início da dieta, interrompeu o infliximabe.

Pode perceber-se que uma maior ingestão de fibras, contribuiu para o crescimento de outras espécies que convertem a fibra em ácidos gordos de cadeia curta, importantes na imunidade, fornecimento de energia, integridade da barreira hematoencefálica e regulação das funções intestinais.

Este caso real tem algumas limitações como o facto de a dieta não ter sido registada num diário alimentar e o doente se encontrar em terapia com infliximabe. Além disso, não foram encontrados casos reais com o envolvimento de mais indivíduos, o que torna os resultados menos robustos.