

Joana Rita Patrão Silva Zagalo

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Doença Inflamatória Intestinal: os Polifenóis como Terapia Alternativa” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, do Dr. João Bastos e da Professora Doutora Diana Serra e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Joana Rita Patrão Silva Zagalo

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Doença Inflamatória Intestinal: os Polifenóis como Terapia Alternativa”
referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, do Dr. João Bastos e da
Professora Doutora Diana Serra e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra,
para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Joana Rita Patrão Silva Zagalo, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013124234, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Doença inflamatória intestinal: os polifenóis como terapia alternativa.” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 17 de julho de 2017.

Joana Rita Patrão Silva Zagalo

(Joana Rita Patrão Silva Zagalo)

Agradecimentos

Gostaria de agradecer,

À Professora Doutora Diana Serra pelo seu apoio incondicional, dedicação e cooperação nesta etapa final do curso, que representa para mim, o culminar de um longo percurso académico.

Ao Diretor técnico da Farmácia Nova, João Bastos, pela oportunidade proporcionada e pela sua disponibilidade e dedicação demonstradas ao longo do meu estágio.

Às minhas colegas de trabalho, Sofia Pereira, Daniela Silva, Carina Almeida, Ana Marques e Solange Garcia pela amizade, pela simpatia e pelo espírito de inter-ajuda, os quais permitiram que crescesse enquanto futura profissional na área de ciências farmacêuticas.

A todos os docentes da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pela participação na minha formação académica e pelas bases que me forneceram, as quais possibilitaram que concluísse o curso de Ciências Farmacêuticas com sucesso.

Às minhas amigas, que conquistei ao longo do meu percurso académico, Margarida Ventura, Margarida Vale, Carolina Almeida e Márcia Ferreira pela sua amizade, pelas confidências e pelos excelentes momentos que me proporcionaram ao longo destes anos.

De uma forma muito especial, à minha família, por acreditarem sempre nas minhas capacidades, e por constituírem um pilar essencial na minha vida.

Por último, um agradecimento ao meu namorado, pelo apoio e carinho que me proporcionou.

Índice

Parte I – Relatório de Estágio

Abreviaturas.....	6
Resumo.....	7
Abstract.....	8
1. Introdução.....	9
2. A Farmácia Nova - Aveiro.....	10
3. Análise SWOT.....	11
3.1. Pontos fortes.....	12
Integração na equipa de trabalho.....	12
Contacto com público diversificado.....	12
Planeamento de estágio.....	13
Prestação de serviços farmacêuticos.....	13
Aquisição de conhecimentos práticos de organização e gestão farmacêutica.....	15
Dispensa e aconselhamento farmacêutico.....	15
Relação com o utente.....	17
Atendimento de forma autónoma.....	18
Integração da aprendizagem teórica no contexto da prática profissional.....	18
Adequação do curso às perspetivas futuras.....	19
3.2. Pontos Fracos.....	19
Pouca experiência profissional.....	20
Adaptação ao sistema informático.....	20
Dificuldade em relacionar o nome comercial de medicamentos com a respetiva o comum internacional (DCI)	21
Frequência de estágio.....	21
3.3. Oportunidades.....	22
Formação contínua.....	22
Participação em projetos dirigidos à comunidade.....	22
Contato com outros profissionais de saúde.....	23
3.4. Ameaças.....	24
Falta de confiança nos estagiários por parte dos utentes.....	24
4. Conclusão.....	25
5. Bibliografia.....	26

Parte II - Monografia “ Doença inflamatória intestinal: os polifenóis como terapia alternativa”

Abreviaturas	28
Resumo	30
Abstract	31
I. Doença inflamatória intestinal (DII).....	32
I.1. Epidemiologia.....	32
I.2. Histopatologia	33
I.3. Imunologia.....	34
I.4. Etiologia	35
I.5. Fatores que contribuem para o desenvolvimento da DII.	35
I.5.1. Citocinas pró-inflamatórias.	35
I.5.2. Espécies reativas de oxigénio e espécies reativas de azoto.....	36
I.5.3. Microflora intestinal.	37
I.5.4. Barreira intestinal	37
I.5.5. Cascatas de sinalização celular	38
I.5.5.1. Via de sinalização celular NF- κ B.....	38
I.5.5.2. Via de sinalização celular JAK/STAT.....	40
I.5.5.3. Via de sinalização celular Nrf2.....	41
I.6. Abordagem terapêutica na DII.....	41
I.6.1. Agentes farmacológicos convencionais	41
I.6.2. Polifenóis como terapia alternativa à terapia convencional?	43
I.6.2.1. Polifenóis como antioxidantes	43
I.6.2.2. Polifenóis como modificadores da microflora intestinal.....	44
I.6.2.3. Polifenóis como modificadores da barreira intestinal	44
I.6.2.4. Polifenóis como reguladores das vias de sinalização celular.....	45
I.6.2.4.1. Via de sinalização celular NF- κ B.....	45
I.6.2.4.2. Via de sinalização celular JAK/STAT	46
I.6.2.4.3. Via de sinalização celular Nrf2.....	46
2. Conclusão	48
3. Bibliografia	49

Parte I

Relatório de Estágio

Farmácia Nova - Aveiro

Abreviaturas

CCA – Centro Clínico de Aveiro

CSA – Centro de Saúde de Aveiro

DCI – Denominação comum internacional

GPT – Transaminase glutâmico-pirúvico

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PMI – Plano de medicação individualizada

SWOT – Pontos fortes, Pontos fracos, Oportunidades e Ameaças (do inglês, *Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats*)

Resumo

O estágio em farmácia comunitária revelou-se como o culminar natural de um percurso académico, permitindo um primeiro contacto com diversas realidades, com as suas dificuldades inerentes e com o grau de imprevisibilidade que as mesmas apresentam, possibilitando a apreensão de práticas e rotinas, particularmente importantes na consolidação da minha formação enquanto farmacêutica.

O presente relatório foi elaborado numa perspetiva de análise crítica, suportada numa matriz SWOT (do inglês, *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), pretendendo realçar-se aquilo que se considerou pontos fortes, pontos fracos, ameaças e oportunidades do meu estágio realizado em farmácia comunitária.

Palavras-chave: análise SWOT, farmácia comunitária.

Abstract

The community pharmacy internship revealed itself as the natural culmination of an academic pathway, allowing a first contact with different realities, with their inherent difficulties and with the level of unpredictability that they present, enabling the *perception* of practices and routines, which were particularly important in consolidating my training as a pharmacist.

This report has been drawn up from a critical analysis perspective supported by a SWOT matrix, highlighting what was considered as strengths, weaknesses, threats and opportunities of my internship in the community pharmacy.

Keywords: SWOT analysis, community pharmacy.

I. Introdução

A farmácia comunitária em Portugal assume-se como uma resposta de proximidade aos cuidados de saúde básicos, ao nível do aconselhamento primário. As farmácias mantêm ainda hoje, um capital de confiança junto dos utentes, que é muito importante e que urge preservar.

O farmacêutico assume pois um papel essencial, tanto na dispensa do medicamento, como na promoção do seu correto uso, sendo ainda relevante o seu papel de aconselhamento junto dos utentes.

Assim, realçado o papel fundamental das farmácias, reconhecido genericamente por toda a população, a possibilidade de ter realizado um estágio curricular em farmácia comunitária foi particularmente importante para mim, pois permitiu aplicar na prática, um conjunto vasto de conhecimentos, apreendido no âmbito do mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas.

O referido estágio, realizou-se na Farmácia Nova em Aveiro e foi orientado pelo Dr. João Bastos, tendo uma duração total de 812 horas.

O estágio apresentou-se como o culminar natural de um percurso académico, permitindo um primeiro contacto, com situações reais diversas, com as suas dificuldades inerentes, e com o grau de imprevisibilidade que as mesmas apresentam, permitindo a apreensão de práticas e rotinas, particularmente importantes na consolidação da minha formação enquanto farmacêutica.

O presente relatório, foi elaborado numa perspetiva de análise crítica, suportada numa matriz SWOT (do inglês, *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), pretendendo realçar-se aquilo que se considerou pontos fortes, pontos fracos, ameaças e oportunidades do meu estágio realizado em farmácia comunitária.

2. A Farmácia Nova - Aveiro

A Farmácia Nova tem como localização a cidade de Aveiro, situando-se mais precisamente na rua Dr. Mário Sacramento, nº131, r/c esquerdo.

Devido à sua localização, perto do centro da cidade e de unidades de saúde importantes, nomeadamente o Centro de Saúde de Aveiro (CSA) e o Centro Clínico de Aveiro (CCA), a farmácia é considerada bastante movimentada e com fácil acesso, possibilitando assim uma rápida assistência ao público-alvo.

Os seus utentes são diversificados, sendo mais predominantes as faixas etárias mais elevadas e as classes socioeconómicas mais baixas, no entanto a farmácia encontra-se apta para o atendimento de qualquer tipo de público que a procure.

A farmácia apresenta-se externamente com bastante visibilidade, contendo um painel luminoso, indicando o logótipo da farmácia e os serviços prestados pela mesma e ao lado uma cruz verde iluminada. Contém, adjacente à porta principal, um placard evidenciando o nome do diretor técnico, o horário de funcionamento e as escalas de turnos das farmácias do município. A farmácia possui ainda um postigo para os dias em que a mesma se encontra de serviço permanente e uma máquina para venda de contraceptivos.

Também pertencente à farmácia, do lado direito, encontra-se devidamente assinalado um espaço referente a produtos de ortopedia e dietética, o qual possui uma porta própria. Desta forma, a farmácia possui duas montras, cujo conteúdo vai variando com frequência, consoante as campanhas promocionais, produtos sazonais ou medicamentos de venda livre que se pretendem evidenciar.

A Farmácia Nova apresenta internamente uma aparência cuidada, limpa e moderna, estando os lineares dispostos de forma organizada e por categorias, de modo a que o público tenha uma ampla visibilidade de todos os produtos de venda livre, disponíveis na farmácia. A boa luminosidade, a boa área de atendimento, bem como a disponibilidade de cinco balcões de atendimento ao público, são parâmetros que acrescentam qualidade a esta farmácia.

No que diz respeito ao horário de expediente, a Farmácia Nova, funciona para atendimento das 09:00h às 20:00h, de segunda a sexta, e das 09:00h às 13:00h, aos sábados. No entanto, de quinze em quinze dias, a farmácia possui serviço permanente, estando aberta durante 24h, sendo o atendimento efetuado, durante a noite, de modo a promover a segurança dos funcionários, através de um postigo.

Todas estas características, mencionadas anteriormente, aliadas à qualidade dos serviços prestados, permitem satisfazer as necessidades dos utentes com brevidade e eficácia.

3. Análise SWOT

Pontos Fortes

- Integração na equipa de trabalho
- Contacto com público diversificado
- Planeamento do estágio
- Prestação de Serviços farmacêuticos
- Aquisição de conhecimentos práticos de Organização e gestão farmacêutica
- Dispensa e aconselhamento farmacêutico
- Relação com o utente
- Atendimento de forma autónoma
- Integração da aprendizagem teórica no contexto da prática profissional
- Adequação do curso às perspetivas futuras

Pontos Fracos

- Pouca experiência profissional
- Adaptação ao sistema informático
- Dificuldade em relacionar o nome comercial de medicamentos com a respetiva denominação comum internacional (DCI)
- Frequência de estágio

Oportunidades

- Formação contínua
- Participação em projetos dirigidos à comunidade
- Contacto com outros profissionais de saúde

Ameaças

- Falta de confiança dos utentes nos estagiários

3.1. Pontos fortes

Integração na equipa de trabalho

O modo como a equipa de trabalho de uma farmácia se organiza e interajuda, desempenha por si só, um fator favorável na integração do estagiário na equipa e no sucesso do seu estágio curricular.

Uma boa equipa de trabalho é fundamental, uma vez que é com esta que se contacta a maior parte do tempo na farmácia e é a equipa que transmite os conhecimentos que vamos adquirir.

A Farmácia Nova, é uma farmácia composta por um corpo técnico com valores de simpatia, cordialidade, cooperação e interajuda, por parte de todos os elementos, que a torna uma farmácia única.

A equipa da Farmácia Nova, apoiou-me sempre, em todos os aspetos e incutiu-me valores e ensinamentos, que permitiram que terminasse o meu estágio, mais enriquecida, tanto a nível profissional, como pessoal.

O facto de a equipa ter profissionais com diferentes anos de experiência e especialização em áreas distintas, foi importante para trocar vivências e obter inúmeros pontos de vista.

Considero, que a minha capacidade e gosto pelo trabalho em equipa, aliadas a uma boa cooperação por parte de todo o corpo técnico da Farmácia Nova, facilitaram a minha integração na mesma, bem como, permitiram que me adaptasse a diferentes contextos profissionais e culturais.

Contacto com público diversificado

A Farmácia Nova encontra-se numa localização privilegiada e de fácil acesso. Além de se localizar perto do centro da cidade, encontra-se junto a unidades de saúde importantes, nomeadamente o Centro de Saúde de Aveiro (CSA) e o Centro Clínico de Aveiro (CCA).

Assim, o facto de ter estagiado numa farmácia como a Farmácia Nova possibilitou-me o contacto com um público diversificado, com diferentes patologias, o que me permitiu ganhar destreza na resolução de diferentes casos, à medida que estes me foram sendo colocados.

Planeamento de estágio

O estágio curricular, desenvolvido no âmbito do mestrado integrado em ciências farmacêuticas (MICF), tem como objetivo a consolidação dos conhecimentos teóricos apreendidos no decorrer do mesmo e a preparação para o mercado de trabalho.

Assim, para que todas as competências sejam assimiladas pelo aluno do MICF, deve proceder-se à elaboração de um plano de estágio, com a discriminação de todas as etapas a realizar, bem como a sua ordem cronológica. Este deve ser discutido entre o estagiário e o orientador, de modo a que ambos cheguem a um consenso sobre as atividades a desenvolver.

Dentro das atividades acordadas, destaca-se o aprovisionamento e gestão de existências, receção de encomendas e armazenamento, gestão de devoluções, controlo dos prazos de validade, execução e gestão de reservas, dispensa e aconselhamento farmacêutico.

Considero que, no meu caso, a realização prévia de um plano de estágio, foi uma mais valia para que este fosse concluído com sucesso. A aquisição de conhecimentos foi feita de forma gradual, de modo a que, ao passar a uma fase posterior, a informação adquirida na fase anterior já estivesse totalmente consolidada.

Prestação de serviços Farmacêuticos

Atualmente, o conceito de farmácia comunitária, é muito mais amplo e exigente do que outrora.

A farmácia, deixou de ser vista como um local onde apenas se efetua a dispensa de medicamentos e onde o aconselhamento farmacêutico e a prestação de serviços ganharam muita relevância. Muitos outros serviços são procurados pelos utentes e o profissional de saúde fica mais enriquecido, do ponto de vista profissional, quantos mais serviços prestar.

Na Farmácia Nova tive a possibilidade de prestar diversos serviços e familiarizar-me com o seu modo de funcionamento, o que me enriqueceu e ao mesmo tempo me tornou mais apta para satisfazer as várias necessidades dos utentes.

De seguida irei fazer referência aos serviços farmacêuticos que achei mais relevantes e o modo como contribuíram para melhorar a minha aprendizagem.

Medições de parâmetros bioquímicos e fisiológicos

A medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, contribui para que certas alterações orgânicas e eventualmente algumas patologias, sejam detetadas precocemente, através da análise destes parâmetros.

A Farmácia Nova, disponibiliza uma série de testes como a análise da pressão arterial, glicémia, colesterol total, triglicérideos, ácido úrico, glicosilada, transaminase glutâmico-pirúvica (GPT), hemoglobina, hemoglobina glicosilada, urina e perfil lipídico total.

O fácil acesso dos utentes à farmácia, para a realização de determinadas medições, aliado à rapidez e eficácia com que as mesmas são efetuadas, são fatores que permitem a elevada adesão dos utentes a estes serviços. Perante os resultados obtidos, procede-se a um posterior aconselhamento farmacêutico ou é indicado ao utente que procure um médico para uma análise mais detalhada.

Perante os conhecimentos, já apreendidos por mim, enquanto estudante, num estágio de análises clínicas da faculdade de farmácia da Universidade de Coimbra, consegui ganhar destreza na realização das medições que me iam sendo solicitadas, assim como, consolidar os conhecimentos teóricos já adquiridos.

Administração de vacinas e injetáveis

A administração de vacinas e injetáveis, é cada vez mais, um motivo de procura das farmácias pelos utentes.

Na Farmácia Nova existem pessoas formadas para a administração de vacinas, que não estejam incluídas no Plano Nacional de Vacinação. Assim, fica assegurada uma administração segura, cuidada e eficaz destas formulações farmacêuticas.

No decorrer do meu estágio, apenas estive no papel de observadora, no que respeita a este serviço, nunca tendo administrado nenhum injetável. No entanto, este papel de observadora permitiu-me adquirir novos conhecimentos e motivou-me a adquirir mais formação nesta área, num futuro próximo.

Preparação de medicação individualizada (PMI)

A não adesão à terapêutica é efetivamente uma preocupação constante nos profissionais de saúde. O sucesso da terapêutica instituída, depende do grau de adesão à mesma, a qual, por várias razões, sejam elas por falta de motivação, falta de compreensão ou até mesmo esquecimentos, levam a que muitas vezes a medicação não seja administrada.

Os erros de medicação, que ocorrem especialmente em idosos, onde a perceção da informação, a memória e a destreza na administração da medicação estão reduzidas, são também um fator de preocupação.

Os factos anteriormente descritos, aliados à circunstância de na maioria das vezes, a população idosa ser polimedicada, leva a que o número de erros, se torne ainda mais evidente.

É da responsabilidade dos profissionais de saúde, onde os farmacêuticos têm um papel fundamental, a implementação de técnicas estruturadas, com o objetivo de reduzir os erros associados à administração da medicação, bem como, ajudar na adesão à terapêutica.

A Farmácia Nova, em parceria com outra farmácia, a Farmácia Moderna, possuem um sistema de preparação de medicação individualizada, com destino a um lar situado na cidade de Aveiro, o qual, por sua vez, possui um conjunto de enfermeiras responsáveis pela gestão da medicação de cada utente.

Trata-se de um serviço em que o farmacêutico, inicialmente, faz a seleção e recolha da medicação de cada doente, baseando-se na medicação requerida pelas enfermeiras. Posteriormente, faz-se uma venda suspensa, com base nas receitas eletrónicas enviadas pelo respetivo lar.

As etapas supracitadas têm lugar na Farmácia Nova, nas quais eu participei de forma autónoma e cooperativa, as quais enriqueceram o meu percurso enquanto estagiária.

A preparação da medicação é outra etapa que tem lugar na farmácia moderna. A medicação de cada utente é embalada num blister descartável, totalmente selado, de acordo com os horários das tomas e os dias da semana. As ilustrações e indicações legíveis, assim como a fácil abertura, torna a sua utilização prática, simples e segura.

A PMI permite assim, colmatar alguns erros e aumentar o sucesso da terapêutica, tendo a Farmácia Nova, um papel relevante neste sentido.

Aquisição de conhecimentos práticos de organização e gestão farmacêutica

Atualmente, vivemos numa sociedade moderna e desenvolvida, que requer uma adequada organização e gestão das suas diversas organizações.

A farmácia comunitária é uma instituição, que requer um nível de qualidade e de gestão elevados, de modo a assegurar eficácia na realização dos seus serviços.

Nesta perspetiva, de modo a otimizar a qualidade dos serviços prestados pela farmácia, todos os sectores devem ser criteriosamente geridos e organizados.

A Farmácia Nova, aposta na qualidade, produtividade e inovação dos seus serviços, conseguindo desta forma utentes satisfeitos e fidelizados.

Ao longo do meu percurso, enquanto estagiária, experienciei os factos supracitados em diferentes atividades e setores da farmácia, os quais passarei a desenvolver de seguida.

Começando, com a receção de encomendas, que foi, juntamente com o armazenamento de medicamentos, das primeiras atividades desenvolvidas por mim na farmácia, as quais contribuíram de forma positiva para a minha integração na atividade farmacêutica. Este primeiro passo foi muito importante, dado que, permitiu que adquirisse conhecimentos sobre diversos produtos, que me familiarizasse com os nomes comerciais dos medicamentos e com a sua organização nos lineares, facilitando a realização de atividades futuras, nomeadamente a dispensa de medicação no atendimento ao público.

De referir, que numa farmácia comunitária é obrigatória uma correta gestão de *stocks* e para tal, é necessário que todos os passos informáticos sejam efetuados da melhor forma, desde a receção de encomendas até à dispensa de medicamentos, por forma a que não suscitem erros.

Cada produto tem um *stock* mínimo e máximo standard, na sua ficha de produto, que a farmácia deve considerar. Desta forma, tem de se assegurar que a quantidade presente de cada produto se encontre sempre conforme essas quantidades estipuladas. É muito importante que os *stocks* sejam periodicamente conferidos, sendo por vezes necessário proceder à sua correção informática.

A farmácia tem de conhecer bem os seus utentes, o espaço de armazenamento disponível, conhecer a rotatividade dos produtos, o hábito das prescrições médicas, a entrada de novos produtos no mercado farmacêutico e as vantagens financeiras no momento de execução de encomendas, de modo a efetuar uma boa gestão dos seus *stocks*.

Quantidades excessivas de produto é negativo, dado que leva a que exista capital parado, e quantidades inferiores às mínimas levam a que ocorram ruturas de *stock*, o que não é benéfico nem para a farmácia nem para os utentes.

Foi possível, durante o estágio, ajudar na correção de *stocks*, e inclusive, colaborar com os colegas na revisão periódica dos mesmos.

A verificação periódica das validades dos medicamentos é também essencial e deve ser gerida cuidadosamente, dado que tem que se promover a segurança na utilização do medicamento para os utentes. A conferência de validades foi uma função que foi efetuada por mim desde o início do estágio, tendo ajudado na verificação dos prazos de validade.

A farmácia dispõe de condições específicas de temperatura e humidade, que garantem a manutenção da qualidade e integridade dos medicamentos e outros produtos ao longo do

seu armazenamento, as quais devem ser rigorosamente controladas. Foi possível a visualização dos vários gráficos correspondentes à temperatura e humidade da Farmácia Nova ao longo dos meses, tendo-se verificado que estes se encontravam dentro dos valores obrigatórios.

Deste modo, posso concluir, que o estágio em farmácia comunitária, permitiu-me adquirir conhecimentos práticos relativos à organização e gestão de uma farmácia, por forma a otimizar as minhas capacidades para uma prática futura.

Dispensa e aconselhamento farmacêutico

A dispensa do medicamento é o serviço clínico, na qual o farmacêutico, através de um atendimento personalizado, avalia a terapêutica instituída, disponibiliza a medicação ou produtos de saúde e procede a um aconselhamento detalhado e cuidado relativo à medicação solicitada ou sobre outros assuntos que ache pertinentes.

Neste contexto, torna-se a dispensa e o aconselhamento farmacêutico, a atividade mais relevante dentro do sector farmacêutico comunitário, dado que é neste momento que se estabelece uma ligação entre o utente e o medicamento. Este elo de ligação, tem a participação de um elemento fundamental, o farmacêutico.

O farmacêutico deve possuir uma boa capacidade de comunicação, criando uma relação de empatia e confiança com o utente, permitindo, desta forma, transmitir-lhe os seus ensinamentos de forma eficaz, favorecendo assim, uma boa adesão à terapêutica.

Como futura farmacêutica e após o estágio numa farmácia, como a Farmácia Nova, sinto-me habilitada para realizar um atendimento personalizado, adequando a cada utente.

Considero relevante, referir um caso, que me foi apresentado ao balcão, o qual me despertou interesse e no qual depus todos os esforços para o resolver com a maior brevidade e eficácia.

Um cliente dirigiu-se à Farmácia Nova, solicitando um Panasorbe® 250 mg supositório, para uma criança de 3 anos, com 13,5 kg, que era intolerante à proteína do leite da vaca. Tal medicamento não existia na farmácia, estando em *stock* apenas o Panasorbe® 500 mg supositório, uma dose demasiado elevada para ser administrada a uma criança de 3 anos, pelo que efetuei alguns telefonemas para os maiores fornecedores da Farmácia Nova, tendo todos eles, informado que o respetivo medicamento tinha sido descontinuado. Posto isto, questionei o cliente, se não poderíamos arranjar outra solução, como um outro medicamento de uma marca diferente, como Ben-U-Ron® 250 mg supositório, cuja substância ativa é a mesma que se encontra no Panasorbe® 250 mg supositório, tendo o

cliente contra-argumentado que a criança não o tolerava, vomitando, provavelmente devido a algum dos excipientes conter a proteína do leite da vaca. Perante este fato, sugeri outra forma farmacêutica do Panasorbe[®], substituindo supositórios por solução oral Panasorbe[®] 32 mg/ml. Após chegar a um consenso com o cliente, efetuei a venda da solução oral Panasorbe[®] 32 mg/ml, tendo feito o aconselhamento correto relativamente ao modo de administração, tendo neste caso, aconselhado a criança a ingerir uma colher-medida mal cheia (+/- 4 ml) até 3 vezes por dia. Por último efetuei a venda e pedi ao cliente o seu contacto, por forma a contactá-lo mais tarde, de modo a saber se a terapêutica tinha sido bem-sucedida, sem a ocorrência de nenhum efeito adverso.

Em jeito de conclusão, hoje sei, que as ferramentas bases para um bom atendimento são manter-nos sempre atualizados na área da saúde e do medicamento, demonstrando sempre interesse por ampliar os nossos conhecimentos, bem como já referido, instituir logo que possível, um bom relacionamento com o utente, devendo este ser sempre adaptado às diferentes circunstâncias que nos são apresentadas.

Relação com o utente

A interação com os utentes, revelou-se fundamental, para o desenvolvimento de competências técnicas e relacionais.

Os contactos com os utentes devem privilegiar o desenvolvimento de níveis de confiança elevados, que permitam uma relação de confiabilidade entre o utente e o profissional farmacêutico.

Durante o meu estágio, procurei desenvolver esta competência, realizando um atendimento personalizado, recorrendo a uma comunicação amigável, interativa, com conteúdo, ao mesmo tempo que transmitia confiança ao utente, garantindo desta forma, que o mesmo saía da farmácia com a certeza de que tinha um profissional de saúde sempre disponível a ajudá-lo em futuras situações que pudessem surgir.

Atendimento de forma autónoma

Quanto maior for a destreza e o à vontade que cada profissional de saúde tem na execução de um atendimento farmacêutico, maior será o sucesso desse mesmo atendimento.

Desta forma, a realização de um atendimento de forma autónoma é uma vantagem competitiva, relativamente a outros profissionais, dada a singularização do atendimento.

Considero, que ao longo do meu estágio fui adquirindo através da experiência, capacidade de realizar um atendimento personalizado, estruturado e com autonomia, a qual se tornou uma mais valia para a minha futura atividade profissional como farmacêutica.

Integração da aprendizagem teórica no contexto da prática profissional

O estágio constituiu uma oportunidade para aliar os meus conhecimentos teóricos, à prática em contexto profissional.

Considero esta situação, extremamente positiva, dado que durante este estágio tive a possibilidade de aplicar os meus conhecimentos no dia a dia, durante a interação com os utentes.

A realidade profissional confronta-nos frequentemente com situações inesperadas, para as quais é necessário dar uma resposta ou encontrar uma justificação, levando-me a procurar nos conteúdos que me foram transmitidos durante o curso, respostas a essas situações.

De igual modo, nas trocas de opiniões com os colegas de trabalho, por diversas vezes foi necessário recorrer aos meus conhecimentos teóricos, para fundamentar os meus pontos de vista.

A teoria deve ser considerada a sustentação de toda a atividade prática, e como tal, é fundamental consolidar os conhecimentos teóricos apreendidos durante o curso, mantendo apesar disso, uma postura de permanente aprendizagem.

Esta postura é fundamental para me estruturar como uma futura profissional farmacêutica, não só na fase inicial da sua minha prática profissional, mas também durante toda a minha carreira.

Adequação do curso às perspetivas futuras

Considero que o curso me transmitiu a sustentação necessária para o desempenho da minha atividade futura, com bases sólidas e conseqüentemente incutiu-me a confiança necessária, para poder encarar os desafios futuros com tranquilidade.

Realço que o curso, por estar bem estruturado e com um nível de exigência adequado, prepara os alunos de forma consistente, constituindo-se por isso como uma mais valia no meu enquadramento profissional futuro.

Este aspeto revela-se um ponto muito positivo, contribuindo decisivamente para uma ajustada integração futura.

3.2. Pontos Fracos

Pouca experiência profissional

Os conhecimentos adquiridos ao longo do curso, fazem parte de uma base indispensável para a realização de tarefas, que futuramente se possam vir a desenvolver num contexto profissional. Todavia, o seu desenvolvimento e aplicabilidade, inerentes ao sucesso pretendido, dependem essencialmente, de uma conjugação da componente teórica com a prática.

Neste sentido, verifiquei a existência de uma certa lacuna, na execução e desenvolvimento da prática profissional, enquanto estagiária, resultante de uma certa falta de experiência profissional que, numa fase final do curso, já não deveria existir.

Na minha opinião, esta lacuna poderia ser evitada, através da instituição de mais períodos de estágio distribuídos ao longo do curso, de modo a que os conhecimentos teóricos fossem consolidados de forma mais gradual, e não apenas num único bloco no final.

Adaptação ao sistema informático

O sistema informático utilizado pela Farmácia Nova é o 4DigitalCare[®]. Trata-se de um programa de fácil manipulação, intuitivo e com as ferramentas básicas necessárias para o bom funcionamento da farmácia.

No entanto, apesar das qualidades atribuídas, encontro algumas limitações neste programa, referentes ao campo do atendimento, as quais considero importantes para uma dispensa de medicamentos de forma correta e eficiente. O programa é insuficiente no que respeita a alertas de interações medicamentosas e a informação quanto à posologia, por vezes também é precária. Na minha opinião, de modo a que seja efetuado um atendimento com a máxima qualidade, deve estar ao dispor do farmacêutico, a maior quantidade de informação existente, a qual considero reduzida neste programa.

Tendo em conta que o sistema informático mais utilizado nas farmácias portuguesas é o Sifarma 2000[®], com o qual não contactei durante o meu estágio curricular, poderá levar a que futuramente possa sentir algumas dificuldades na integração numa nova farmácia, que utilize um programa diferente do 4DigitalCare[®].

Dificuldade em relacionar o nome comercial de medicamentos com a respetiva denominação comum internacional (DCI)

O primeiro objetivo do estágio consiste em proporcionar ao estagiário, um contacto e uma familiarização com os diversos medicamentos e produtos de saúde, de modo a ampliar os seus conhecimentos.

A minha primeira dificuldade, sentida no estágio, foi associar o nome comercial à denominação comum internacional (DCI), dos diversos medicamentos. Para além da infinidade de moléculas ativas existentes, o facto de cada molécula ter a possibilidade de estar associada a mais do que uma marca, tornaram esta tarefa, para mim, ainda mais complexa.

No decorrer do meu estágio, à medida que fui ganhando experiência, decorrente do contacto constante com os diferentes medicamentos e com o auxílio da equipa de trabalho, ultrapassei esta barreira com sucesso.

Frequência de estágio

Ao longo do percurso académico, a unidade curricular “Estágio” é das mais importantes, visto que é nesta etapa que se torna possível a consolidação dos conhecimentos apreendidos anteriormente ao longo do MICEF.

Relativamente ao estágio em farmácia comunitária, que realizei no segundo semestre do ano letivo 2016/2017, com uma duração de 812 horas, considero que a duração do estágio foi suficiente para a realização de todas as etapas definidas inicialmente no plano de estágio.

No entanto, avalio este parâmetro como um ponto fraco da análise SWOT, na medida que considero relevante a instituição de novos estágios de carácter obrigatório ao longo do curso ao invés de um único estágio obrigatório no final do mesmo. Uma integração da aprendizagem teórica em contexto simulado prático, de forma mais gradual e frequente ao longo do curso, permitiria o desenvolvimento e aquisição de experiência, por parte do aluno, e futuro farmacêutico, tornando-o mais habilitado a exercer as suas funções numa prática profissional futura, após a conclusão do curso.

3.3. Oportunidades

Formação contínua

A prossecução dos objetivos definidos por uma organização depende, essencialmente, do papel desempenhado pelos elementos que constituem a mesma. Estes devem manter-se informados sobre as alterações internas ocorridas e devem ser feitas formações frequentes, de modo a ser desenvolvido aquilo a que se chama o conhecimento crítico.

A continuidade da formação, faz com que o profissional de saúde se sinta mais envolvido, mais capaz e conseqüentemente mais motivado, o que se reflete no modo como desempenha a sua função e, conseqüentemente, nos resultados da farmácia.

Durante o meu estágio, assisti a algumas sessões de formação, que me permitiram adquirir novos conhecimentos e consolidar os apreendidos no MICEF, tornando o meu conhecimento global mais rico. Tendo em conta que um bom conhecimento é a chave para um bom desempenho da atividade farmacêutica, considero que estas formações foram muito importantes, para que terminasse o meu estágio com sucesso.

Enquanto estagiária, estive presente em formações da Multi-Gyn[®], onde foram abordados os diversos desequilíbrios da flora vaginal, a importância do complexo 2QR na redução da aderência dos microrganismos às células hospedeiras e os produtos da marca disponíveis para tratamento dos respetivos desequilíbrios; da Solgar[®], na qual foram apresentados vários produtos para atuar a diversos níveis tais como o colesterol, as articulações, a celulite, o envelhecimento, a memória, a depressão e o controlo de peso; da ellaOne[®], na qual foi apresentada uma pílula do dia seguinte como uma formulação inovadora; e da Basilac SRO[®], uma solução de reidratação oral que contém probióticos, destinada a ser utilizada em casos de diarreia, sendo apresentados os motivos que a tornam mais vantajosa.

Deste modo, ao ampliar o meu conhecimento, tornei-me mais capaz de exercer um atendimento personalizado e com maior qualidade.

Participação em projetos dirigidos à comunidade

A promoção da saúde e do bem-estar da população em geral, deve ser o principal objetivo de uma farmácia, e como tal, diversos projetos na comunidade podem ser concebidos, por forma a cumprir este objetivo.

A Farmácia Nova, uma farmácia dinâmica, sempre preocupada com os utentes, desenvolveu durante o período do meu estágio, cinco atividades neste âmbito, nas quais participei.

Foram desenvolvidas atividades como a degustação de superalimentos da Fold, que permitiram incutir aos utentes a importância da incorporação de alimentos de elevada densidade nutricional na alimentação diária melhora, de uma forma geral, a saúde física e o bem-estar; a degustação de chás da Tilman, onde se deu a conhecer as diferentes tisanas de origem biológica, os seus sabores, bem como os efeitos benéficos que lhe estão associados. Na Farmácia Nova também ocorreu um rastreio auditivo Inovasom, onde se executou um exame auditivo, o qual possibilitou a realização de um diagnóstico rigoroso com posterior aconselhamento auditivo. A Farmácia Nova ainda contou com a presença de especialistas em células estaminais, para a execução de ecografias 3D//4D. Por último, uma conselheira da Lierac esteve presente na Farmácia Nova, a fim de promover os cuidados a ter com a pele, de modo a mantê-la saudável.

A cooperação de toda a equipa da farmácia, na qual me incluo, por me reconhecerem como tal, mesmo na função de estagiária, conjuntamente com os especialistas responsáveis pelas atividades, permitiu que as mesmas se concluíssem de forma exemplar e com sucesso.

A participação na organização destas atividades e na sua realização, permitiram que desenvolvesse a capacidade de organização, cooperação e destreza na comunicação com os utentes, bem como consolida conhecimentos adquiridos no MICF.

Contato com outros profissionais de saúde

A sociedade atual é cada vez mais exigente, e como tal, quando recorre aos serviços farmacêuticos, procura um atendimento personalizado e abrangente. Tendo em conta que as necessidades dos utentes, se têm estendido a outras áreas da saúde, torna-se essencial que os diversos profissionais, incluindo os farmacêuticos, alarguem os seus conhecimentos, de modo a satisfazer todas as necessidades do público-alvo da farmácia. Nesta perspetiva, torna-se relevante o contacto com outros profissionais de saúde, a fim de ter contacto com novos conhecimentos e pontos de vista.

A Farmácia Nova tem ao dispor de todos os utentes um serviço nutricional, de acompanhamento semanal, que oferece uma solução estruturada, segura e personalizada, para quem pretende perder peso de forma saudável, rápida e eficaz.

Este acompanhamento é mediado pela Dieta Easyslim[®], estando dividido em três fases principais: a primeira de emagrecimento acelerado, a segunda de emagrecimento contínuo e a terceira de manutenção e gestão do peso ideal.

No decurso das sessões da Dieta Easyslim[®] adquirei conhecimentos sobre hábitos alimentares saudáveis, que ajudam a manter e a gerir o peso no futuro. Para além disso, adquirei conhecimento sobre os produtos Easyslim[®], relativos às suas propriedades metabólicas (aceleração do metabolismo) e relativamente aos seus parâmetros nutricionais (baixas calorias, açúcares e aumento do teor de proteínas), entre outros.

Durante o meu estágio, retive que o farmacêutico, pode ter um papel crucial, na população com excesso de peso.

A função dos farmacêuticos, enquanto profissionais de saúde e a minha como futura farmacêutica, é a de alertar os utentes para as consequências de uma dieta desequilibrada ou insuficiente e fornecer-lhes informação relevante, para que estes possam seguir um regime alimentar correto e completo e com os respetivos benefícios associados.

Durante o meu estágio, também tive a possibilidade de assistir a consultas de podologia, executadas por um podologista especializado, contratado pela Farmácia Nova, que me permitiram adquirir conhecimentos relativos à prevenção, diagnóstico e instituição de terapêutica adequada(o) às diversas patologias que afetam o pé e as suas repercussões no corpo humano.

Retive ainda que, desta forma, se assegura um tratamento personalizado e de qualidade, sempre adaptado às necessidades de cada utente.

3.4. Ameaças

Falta de confiança nos estagiários por parte dos utentes

Para o desenvolvimento de um atendimento farmacêutico personalizado, é requerido um fator essencial na relação entre o utente e o farmacêutico: a confiança.

Enquanto estagiária, em algumas circunstâncias, notei dificuldade em estabelecer este fator de confiança com o utente.

O estabelecimento de um juízo de valor errado, por parte de alguns utentes, em que a função do estagiário, como futuro profissional de saúde é desvalorizada, gera um ambiente desfavorável à realização de um bom atendimento. Por vezes, essa falta de confiança surge como resultado de o utente considerar que o estagiário não tem formação suficiente para responder às suas necessidades.

No entanto, considero como natural, o facto de ter de passar por um processo de consolidação da aprendizagem, quer teórico, quer prático, sempre supervisionada por pessoal competente e responsável, de modo a tornar-me apta a realizar um atendimento personalizado e dirigido a cada tipo de utente.

Deste modo, é crucial que os utentes deem, a oportunidade aos estagiários de desenvolverem as suas capacidades e tornarem-se profissionais competentes.

4. Conclusão

O estágio curricular permitiu-me ter uma perceção mais concreta da realidade profissional, das suas dificuldades e dos seus constantes desafios.

Apercebi-me também, de como é importante, no dia a dia, manter uma postura que consolide a dignificação da profissão de farmacêutico e da própria instituição que é a farmácia.

Faço pois, do estágio um balanço extremamente positivo, pois permitiu-me lidar com diversas situações reais, pondo-me permanentemente à prova e dessa forma permitindo-me valorizar enquanto profissional e enquanto pessoa.

O contacto diário com os utentes, permitiu-me desenvolver competências relacionais, facto que considero também muito positivo.

Após o término do estágio na Farmácia Nova, considero-me uma profissional melhor preparada e mais capaz de enfrentar os desafios que o futuro me possa reservar.

5. Bibliografia

SANTOS. H. et al. - Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). 3ª edição. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos. 2009. [acedido a 1 de março de 2017]. Disponível na internet: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc3082.pdf

Resumo das características do medicamento – Ben-U-Ron [acedido a 10 de março]. Disponível na internet: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=888&tipo_doc=rcm

Resumo das características do medicamento – Panasorbe [acedido a 10 de março]. Disponível na internet: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6605&tipo_doc=rcm

Parte II

Doença Inflamatória Intestinal: os Polifenóis como Terapia Alternativa

Abreviaturas

ADN – Ácido desoxirribonucleico

APC – Células apresentadoras de antígeno (do inglês, *antigen-presenting cell*)

CAT – Catalase

CD – Células dendríticas

COX-2 – Ciclooxigenase 2

CU – Colite ulcerosa

DC – Doença de Crohn

DII – Doença inflamatória intestinal

DSS – Sulfato de sódio dextrano (do inglês, *dextran sulfate sodium*)

EGCG – Galato de epigallocatequina (do inglês, *epigallocatechin gallate*)

GSH – Glutatião (forma reduzida)

HO-1 – Heme-oxigenase-1

ICAM-1 – Molécula de adesão intracelular 1 (do inglês, *intercellular adhesion molecule 1*)

IFN- γ – Interferão gama

IKK – (do inglês, *inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase*)

IL – Interleucinas

iNOS – Forma indutível da sintase do óxido nítrico

JAK/STAT – Janus cinase/ Sinal transdutor e ativador de transcrição (do inglês, *Janus kinase/signal transducers and activators of transcription*)

JAM – Moléculas de adesão juncional (do inglês, *junctional adhesion molecule*)

Keap 1 – (do inglês, *Kelch-like ECH-associated protein 1*)

MTX – Metotrexato

NEMO – Modulador essencial do NF- κ B (do inglês, *NF- κ B essential modulator*)

NF- κ B – Fator nuclear kappa B (do inglês, *nuclear factor kappa B*)

NK – Células “Natural Killer”

Nrf2 – Fator 2, relacionado com o fator nuclear eritróide 2 (do inglês, *nuclear factor erythroid 2 – related factor 2*)

RNS – Espécies reativas de azoto (do inglês, *reactive nitrogen species*)

ROS – Espécies reativas de oxigênio (do inglês, *reactive oxygen species*)

RRP – Recetores de reconhecimento padrão

SIA – Sistema imunitário adaptativo

SII – Sistema imunitário inato

SOD – Superóxido dismutase

TGF- β – Fator de crescimento transformante beta (do inglês, *transforming growth factor beta*)

TGI – Trato gastrointestinal

Th – Células “T helper”

TJ – Junções ocludentes (do inglês, *tight junctions*)

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa (do inglês, *tumor necrosis factor alfa*)

VCAM-I – Molécula de adesão celular vascular I (do inglês, *vascular cell adhesion molecule I*)

ZO – (do inglês, *zonula occludens*)

Resumo

A doença inflamatória intestinal (DII) é uma doença multifatorial que surge na sequência de interações complexas entre fatores ambientais, genéticos, celulares e moleculares e compreende um grupo de condições idiopáticas inflamatórias intestinais crônicas, entre as quais, a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerosa (CU).

Uma vez que até ao momento, a DII não tem cura, a abordagem terapêutica utilizada tem como objetivo principal proporcionar ao doente uma melhoria na sua qualidade de vida.

No entanto, o tratamento com agentes farmacológicos convencionais nem sempre é eficaz e quase sempre conduz a efeitos secundários associados.

Nesta perspetiva, permanece o interesse na identificação de novas abordagens terapêuticas mais seguras e mais eficazes para estes doentes.

Assim, a presente monografia irá evidenciar os mecanismos subjacentes à patogénese da DII e destacar alguns estudos recentes que sugerem que compostos de origem natural, os compostos polifenólicos, obtidos através da dieta, possam vir a ser considerados no futuro como uma alternativa à terapêutica farmacológica convencional.

Palavras-chave: doença intestinal inflamatória, doença de Crohn, colite ulcerosa, polifenóis.

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a multifactorial disease that arises from complex interactions between environmental, genetic, cellular and molecular factors and it comprises a group of chronic intestinal inflammatory idiopathic conditions, including Crohn's disease (DC) and ulcerative colitis (UC).

Since IBD has not cure until now, the therapeutic approach is used to improve the quality of life of IBD patients.

However, treatment with conventional pharmacological agents is not always effective and leads to associated side effects.

From this perspective, it remains the interest in identifying new, safer and more effective therapeutic approaches for these patients.

Thus, the present monograph will highlight the mechanisms underlying the pathogenesis of IBD and provide information about some recent studies which suggest that naturally occurring compounds, the polyphenolic compounds, obtained through human diet, may be considered, in the future, an alternative to conventional pharmacological therapy.

Key words: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, polyphenols.

I. Doença inflamatória intestinal (DII)

O termo doença inflamatória intestinal (DII) engloba duas doenças principais: a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerosa (CU)¹.

I.1. Epidemiologia

A incidência e prevalência da DII têm vindo a aumentar nos últimos anos², sendo que as mesmas variam com a área geográfica, idade e género.

No que concerne à área geográfica, a incidência de DII é superior nos países ocidentais relativamente à dos países orientais¹. Tal como observado na tabela I, atualmente estima-se que a incidência de CU na Europa seja de 24.3 pessoas/100.000 por ano, ao passo que, a incidência de DC na Europa seja de 12.7 pessoas/100.000 por ano. Já na América do Norte, estudos sugerem uma incidência de CU de 19.2 pessoas/100.000 por ano e uma incidência de DC de 20.2 pessoas/100.000 por ano. No entanto, na Ásia e Médio Oriente a incidência estimada é muito inferior, sendo que cerca de 6.3 pessoas/100.000 por ano desenvolvem CU e 5.0 pessoas/100.000 por ano desenvolvem DC³.

Tabela I - Taxas de incidência anuais da colite ulcerosa e da doença de Crohn (adaptado de⁴).

	Incidência anual (por 100 000 pessoas/ano)	
	CU	DC
Europa	24.3	12.7
América do Norte	19.2	20.2
Ásia e Médio Oriente	6.3	5.0

Por outro lado, há evidências de uma maior incidência de DII nas áreas mais industrializadas. Alguns autores sugerem que o facto de nestas áreas estar presente um maior nível de higiene na infância, "*hipótese da higiene*", resulta numa menor exposição a antígenos ambientais durante a mesma, perturbando, deste modo, a maturação do sistema

imunológico e a indução de tolerância imunológica. Conseqüentemente, nestas áreas há uma maior suscetibilidade para o desenvolvimento de DII¹.

Por outro lado, a DC surge maioritariamente na faixa etária entre os 30 e os 40 anos, ao passo que a CU, é mais frequente entre os 30 e 70 anos¹. No entanto, a incidência de DII em adolescentes e crianças tem vindo a aumentar nos últimos anos³.

Quanto ao género, estudos revelam que a DC é mais frequente nas mulheres, contrariamente à CU que se verifica mais em pessoas do sexo masculino⁵.

1.2. Histopatologia

A doença de Crohn pode afetar qualquer parte do aparelho digestivo desde a boca até ao ânus, mas principalmente o íleo distal e a parte superior do cólon. Além disso, na DC todas as camadas da parede do intestino podem ser atingidas², verificando-se, assim, uma inflamação transmural⁶ (Figura 1A).

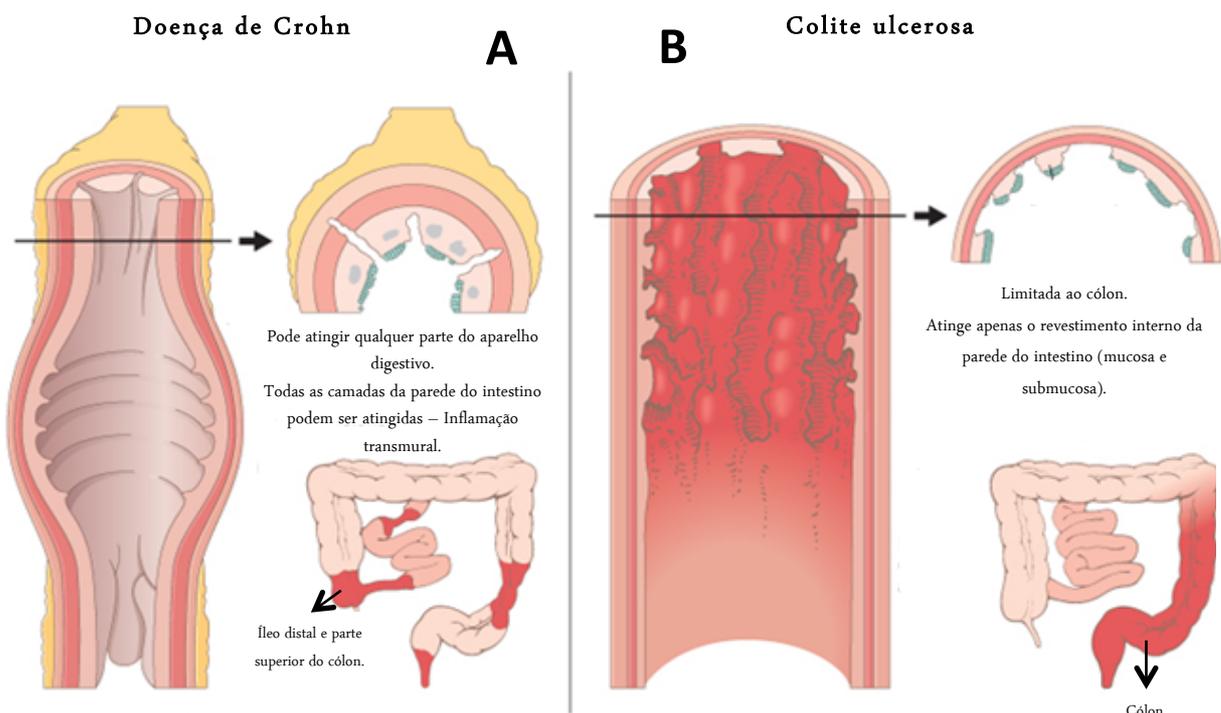


Figura 1. Diferenças histopatológicas entre a doença de Crohn e a colite ulcerosa (adaptado de 7).

As lesões granulomatosas e as fístulas são lesões características da DC, com uma extensão de 50% e 25% entre todas as lesões a que estão suscetíveis, respectivamente¹. A DC, para além do supracitado, ainda envolve a inflamação das criptas de Lieberkühn, o aparecimento de estenose, abscessos (os quais podem originar edema da mucosa) e fibrose².

Contrariamente à DC, na CU a inflamação é limitada apenas ao cólon e apenas o revestimento interno da parede do intestino (mucosa e submucosa) é atingido (Figura 1B). Na CU, as úlceras da mucosa são frequentes, ao contrário dos abscessos e fístulas que estão normalmente ausentes nestes doentes².

1.3. Imunologia

O organismo humano possui um conjunto diversificado de linhas de defesa contra agentes patogénicos⁶.

O sistema imunitário é uma das primeiras linhas de defesa do organismo, composto por dois grandes subgrupos, o sistema imunitário inato (SII) e o sistema imunitário adaptativo (SIA)⁶.

O SII é o sistema de primeira linha de defesa do organismo e como tal o primeiro a atuar contra os agentes patogénicos. O SII é composto por diversas células, incluindo células epiteliais intestinais (as quais, entre outras funções, segregam uma camada de muco, com função protetora), macrófagos, monócitos, neutrófilos, eosinófilos, células “natural killer” (NK), células dendríticas (DCs) e basófilos⁶.

O SIA atua quando o SII não é suficiente para combater os microrganismos patogénicos e abrange as células T e B⁶.

Vários estudos têm vindo a demonstrar que a DII é despoletada devido a uma resposta imune exagerada e desregulada contra a microflora intestinal, decorrente de defeitos na barreira mucosa, com consequente aumento da permeabilidade a agentes patogénicos¹, em indivíduos geneticamente predispostos⁵.

Resumidamente, inicialmente, as DCs, através dos seus recetores de reconhecimento padrão (RRP), reconhecem agentes potencialmente patogénicos. Subsequentemente, macrófagos são atraídos para locais específicos, libertando citocinas e quimiocinas e é através desta sequência de acontecimentos que atua a primeira linha de defesa do organismo. No entanto, quando a resposta imune inata se torna insuficiente, a resposta imune adaptativa é ativada. Células dendríticas apresentadoras de antígeno (do inglês, *Antigen-presenting cell*, APC), apresentam o antígeno às células T CD4+, as quais se diferenciam em diferentes tipos de células “T helper” (Th), consoante as citocinas produzidas pelas APCs⁶. As citocinas IL-12, IL-4 e IL-6 ativam as células Th1, enquanto as IL-1 ativam as Th2, as TGF- β e IL-10 as Th17 e por último as TGF- β estimulam as células T reguladoras⁶.

Desta forma, um desequilíbrio na produção de citosinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, com um aumento das citosinas pró-inflamatórias e uma redução das citosinas anti-inflamatórias, pode conduzir ao desenvolvimento de DII.⁸

1.4. Etiologia

Embora a origem da DII ainda não seja totalmente clara, diversos autores consideram que a DII é uma doença multifatorial que surge na sequência de interações complexas entre fatores ambientais, genéticos, celulares e moleculares¹.

Uma forte componente genética tem sido evidenciada, na medida em que estudos recentes apontam para uma correlação direta entre determinados genes e o aumento da suscetibilidade para a DII. Genes relacionados com funções da barreira epitelial e com o sistema imune são alguns dos estudados até ao momento⁹.

Outra causa para o desenvolvimento desta patologia prende-se com fatores ambientais, tais como, por exemplo, o fumo dos cigarros, a dieta "fast food", as infeções e os antibióticos¹⁰.

A interação entre os fatores genéticos e os ambientais conduz a uma desregulação entre respostas imunes inatas e adaptativas e traduz-se na produção de grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e espécies reativas de oxigénio e azoto, que amplificam a inflamação e causam danos extensos na mucosa intestinal, promovendo o desenvolvimento de DII¹¹.

De seguida irá ser apresentada uma explicação para alguns fatores que poderão contribuir para o desenvolvimento de DII.

1.5. Fatores que contribuem para o desenvolvimento da DII.

1.5.1. Citocinas pró-inflamatórias.

As citocinas participam no desenvolvimento da inflamação intestinal, tanto aguda, como crónica e uma melhor compreensão dos mecanismos em que estas estão envolvidas é crucial para um conhecimento mais profundo da patogénese da DII, bem como para o desenvolvimento de novos tratamentos para esta doença¹².

A inflamação intestinal pode resultar de uma desregulação no balanço entre as citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral α (TNF α), o interferão γ (INF γ) e as interleucinas 1, 6 e 12 (IL-1, IL-6, IL-12), e as citocinas anti-inflamatórias, como as

interleucinas 4, 10, 11 (IL-4, IL-10, IL-11), onde as citocinas pró-inflamatórias se elevam em detrimento das restantes⁸.

As diferentes linhagens celulares, já mencionadas anteriormente, apresentam funções diferentes em função das citocinas que libertam.

As células Th1, mais evidentes na DC, produzem maioritariamente citocinas pró-inflamatórias como a IL-2, o IFN α e o TNF- β . Estas citocinas, por sua vez, induzem a atividade fagocitária contra agentes patogénicos intracelulares, ao induzir a libertação das citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-6 e IL-1 β por parte de macrófagos.

As células Th2, características da CU, contrariamente à DC, atuam contra agentes patogénicos extracelulares, na medida em que libertam citocinas IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13 e IL-25. Quando as células Th1 e Th2 se tornam insuficientes, as células Th-17, desempenham um papel importante na defesa do hospedeiro contra patógenos extracelulares, ao libertar citocinas IL-17, IL-21 e IL-23¹.

As células T reguladoras produzem citocinas anti-inflamatórias como a IL-10 e a TGF- β muito importantes na supressão da resposta imune, assegurando a tolerância imunológica relativamente a microrganismos comensais.

Também parece haver na DII um desequilíbrio entre o número de células reguladoras e células T efetoras com uma diferenciação preferencial das células T "naive" em células T efetoras, em vez de células T reguladoras¹³.

1.5.2. Espécies reativas de oxigénio e espécies reativas de azoto.

As espécies reativas de azoto (RNS, do inglês *reactive nitrogen species*) e as espécies reativas de oxigénio (ROS, do inglês *reactive oxygen species*), são pequenas moléculas altamente reativas, derivadas do azoto e do oxigénio, respetivamente. Estas pequenas moléculas são produzidas em condições fisiológicas, durante o metabolismo aeróbio das células dos mamíferos, em baixas concentrações^{11,16}.

Em condições normais, um sistema de defesa antioxidante adequado impede que RNS e ROS causem dano nitrosativo ou oxidativo. Este sistema, entre outros elementos, engloba enzimas como a superóxido dismutase (SOD) e a catalase (CAT) e antioxidantes não enzimáticos como o glutatião na forma reduzida (GSH)⁶.

Pensa-se que na DII haja uma produção excessiva de espécies reativas de azoto e oxigénio, o que irá sobrecarregar o sistema de defesa antioxidante do organismo, conduzindo, deste modo, a stress nitrosativo e oxidativo¹⁴.

O stress nitrosativo e oxidativo pode ser extremamente danoso para as células, já que poderão ocorrer modificações proteicas, lipídicas e danos no ADN, desencadeando processos apoptóticos e cancerígenos, os quais tornam o intestino mais suscetível a doença do trato gastrointestinal (TGI), como acontece na DII¹¹.

1.5.3. Microflora intestinal

O intestino humano é constituído por 100 biliões de microrganismos, os quais constituem, a chamada microflora intestinal. *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Cyanobacteria* e *Actinobacteria* são os microrganismos encontrados em maior número na flora intestinal¹⁵.

Uma relação simbiótica entre a microflora e o hospedeiro é benéfica, na medida que o hospedeiro fornece um ambiente rico em nutrientes para manutenção da microflora e em contrapartida, esta desempenha um papel essencial na regulação do sistema imune e da homeostasia intestinal, ficando assim, assegurada uma proteção contra agentes potencialmente patogénicos¹⁵.

Estudos sugerem que uma alteração na microflora intestinal, também chamada de disbiose, seja uma causa possível para o aparecimento de DII¹⁶.

De facto, pacientes com DC, apresentam um decréscimo de *Firmicutes* (*Facalibacterium prausnitzii*), ao passo que, pacientes com CU, apresentam um decréscimo de *Bacteroides* e *Clostridium* (*C. coccooides* e *C.leptum*)¹⁵.

1.5.4. Barreira intestinal

A camada epitelial é a barreira intestinal mais importante contra o ambiente externo e embora seja constituída por uma monocamada de células, permite o transporte seletivo de água, eletrólitos e nutrientes e ao mesmo tempo impede a internalização de agentes potencialmente patogénicos¹⁷.

A barreira intestinal possui diversas estruturas, nomeadamente as junções ocludentes (TJs, do inglês *tight junctions*), que tornam esta barreira seletivamente permeável. As TJs são complexos proteicos localizados nas extremidades apicais das membranas laterais das células epiteliais intestinais, constituídos por quatro proteínas transmembranares integrantes, nomeadamente as ocludinas, as claudinas, e as moléculas de adesão juncional (JAM, do inglês *junctional adhesion molecule*). Os domínios intracelulares destas proteínas interagem com proteínas citosólicas, denominadas como proteínas ZO (do inglês, *zonula occludens*), as quais,

por sua vez, permitem a ancoragem das proteínas transmembranares à actina do citoesqueleto¹⁸.

Os domínios extracelulares das proteínas transmembranares estabelecem conexão com outras proteínas transmembranares de células adjacentes e deste modo formam uma barreira selectiva¹⁸, como é possível ver na figura 2.

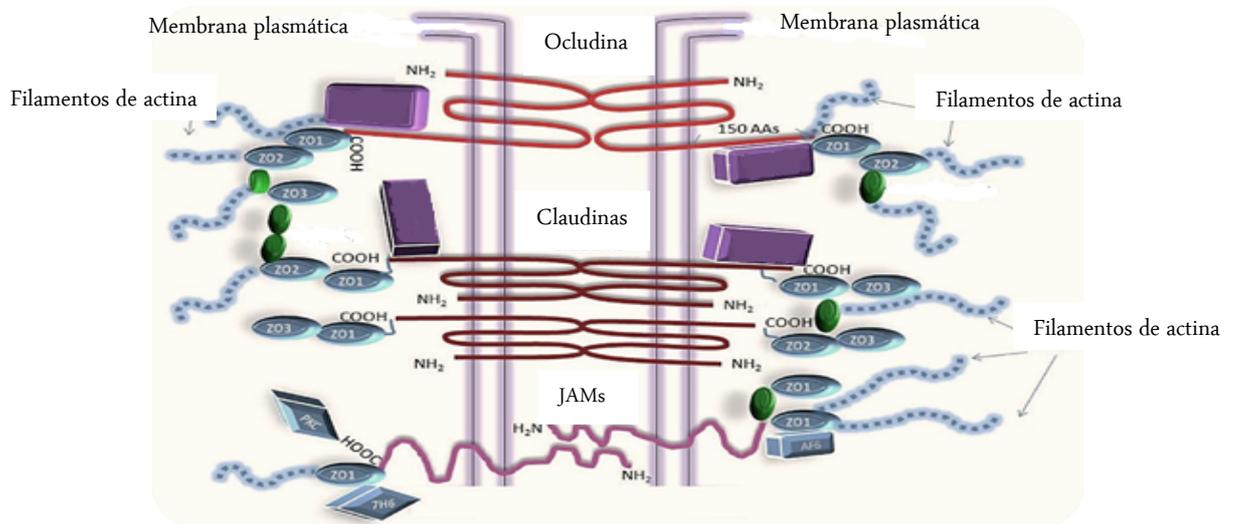


Figura 2 - Representação das proteínas transmembranares das junções ocludentes (adaptado de ¹⁹).

Estudos clínicos evidenciam uma diminuição da expressão das proteínas transmembranares mencionadas anteriormente. É notória uma diminuição das claudinas 3,5 e 8 na DC e das claudinas 4 e 1 na CU. Já um decréscimo de ocludinas e moléculas de adesão juncional são evidentes tanto na DC como na CU¹⁸.

Deste modo, havendo alteração da expressão destas proteínas, poderá haver comprometimento da integridade da barreira epitelial, com consequente aumento da permeabilidade e infiltração de agentes potencialmente patogénicos²⁰.

1.5.5. Cascatas de sinalização celular

1.5.5.1. Via de sinalização celular NF- κ B

A via de sinalização do Nf- κ B regula a expressão de genes envolvidos na resposta inflamatória²¹. O Nf- κ B é composto pelas subunidades RelA, RelC e RelB e pelas proteínas percussoras p105 e p100, posteriormente processadas em p50 e p52, respetivamente. Devido à presença de vários estímulos provenientes de bactérias, vírus e stress

oxidativo, o inibidor I κ B é fosforilado, sofre ubiquitinação e posterior degradação proteossomal. Assim, deixa o NF- κ B livre, este transloca para o núcleo e ativa a transcrição de genes responsáveis pela inflamação²¹ (Figura 3). A enzima responsável pela fosforilação do I κ B é a cinase do I κ B, a qual é composta por duas subunidades, a IKK1 (ou IKK α) e a IKK2 (ou IKK β), juntamente com uma subunidade adicional, com função reguladora, designada de NEMO (modulador essencial do NF- κ B, do inglês, *NF- κ B essential modulator*)¹.

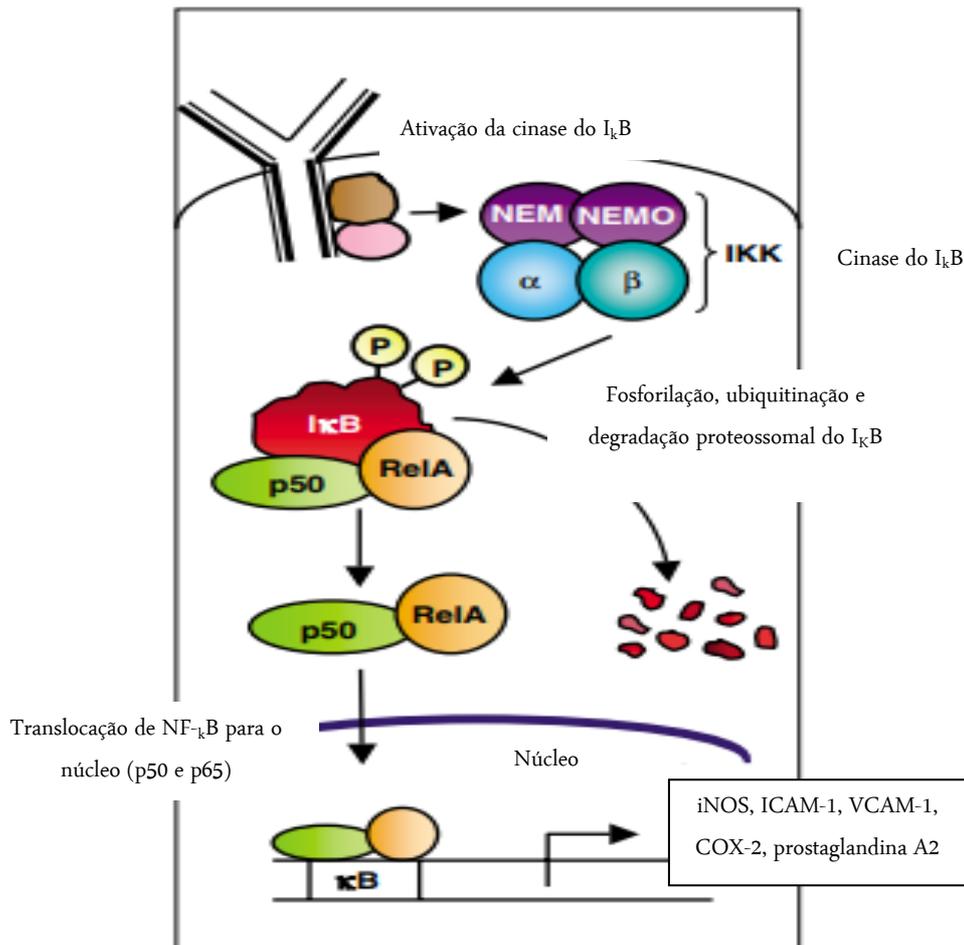


Figura 3 - Via de sinalização celular NF- κ B (adaptado de ²²).

Desta forma, após a migração de NF- κ B para o núcleo, é ativada a transcrição de genes que codificam diversas proteínas como citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, dentro das quais se destacam a IL-8, TNF- α , IL-2, IL-6, IL-12. Adicionalmente, os genes que codificam recetores de superfície celular (IL-2R, CD40), moléculas de adesão (ICAM-1, VCAM-1), enzimas inflamatórias (forma indutível da sintase do óxido nítrico-iNOS), ciclooxigenase-2 (COX-2) e a prostaglandina A2, também podem ter a sua expressão aumentada²¹.

A sobre-regulação da via do NF- κ B parece estar fortemente relacionada com a [fU]XU inflamação intestinal nos doentes com DII.²³

1.5.5.2. Via de sinalização celular JAK/STAT

JAK/STAT (Janus cinase/ sinal transdutor e ativador de transcrição, do inglês, *Janus kinase/signal transducers and activators of transcription*) é uma via de sinalização celular que envia sinais de citocinas extracelulares, para o núcleo, promovendo a transcrição de genes, após as citocinas se ligarem aos seus respectivos recetores transmembranares. Os recetores subdividem-se em diferentes famílias consoante as citocinas a que se ligam, entre as quais se destacam, a família IL-6R, IL-3R, IL-2R e IFN-R¹⁰.

Após a ligação das citocinas aos respetivos recetores, é induzida a dimerização das suas subunidades e conseqüentemente a ligação às cinases de tirosina JAK. As JAK promovem a fosforilação dos recetores nos seus resíduos de serina, permitindo, deste modo, a ligação de proteínas STAT (Figura 4). O tipo de STAT que participa na ligação é escolhido em função do tipo de citosina apresentada¹⁰.

As JAKs promovem também a fosforilação de STAT, e estas uma vez ativadas, podem translocar para o núcleo e ligar-se a sequências de ADN reguladoras de genes específicos¹⁰. Estes genes codificam marcadores inflamatórios, tais como, citocinas e enzimas pro-inflamatórias^{37,33}, bem como mediadores de morte celular²⁴.

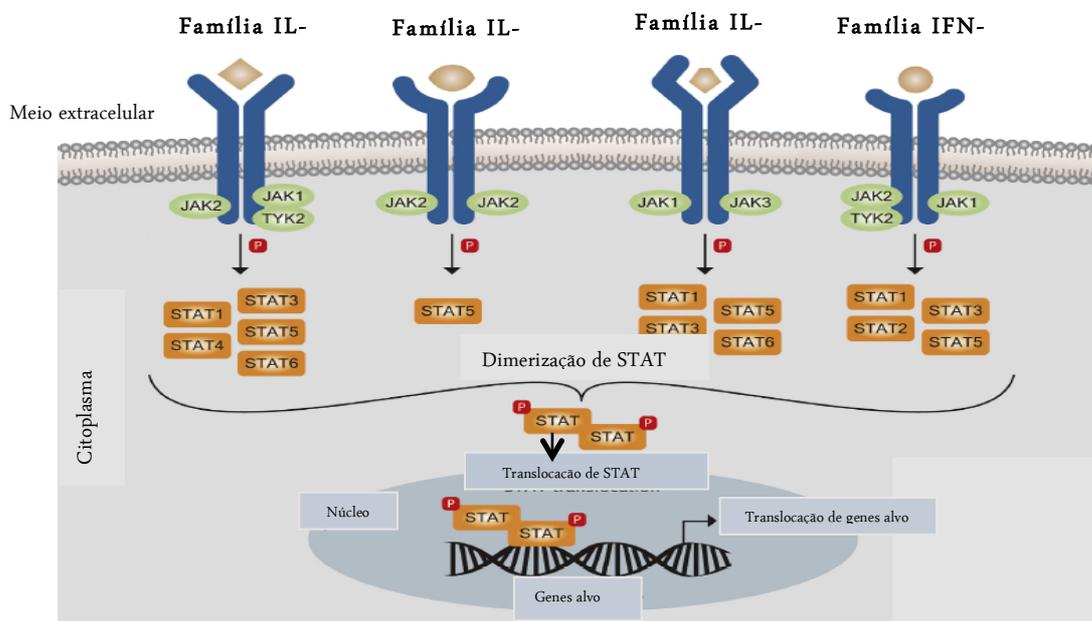


Figura 4 - Via de sinalização celular JAK/STAT (adaptado de ¹⁰).

Uma ativação inapropriada e exagerada da via de sinalização JAK/STAT tem demonstrado ter uma correlação direta com o aparecimento e evolução de patologias inflamatórias, como DII^{10,25}.

1.4.5.3. Via de sinalização celular Nrf2

Nrf2 é um fator de transcrição sensível a reações redox¹. O Nrf2 encontra-se habitualmente no citoplasma ligado ao seu recetor Keap1 (do inglês, *kelch-like ECH associated protein*), estando suscetível a ubiquitinação e desta forma inibido de migrar para o núcleo¹⁴.

Em certas circunstâncias, certos estímulos, tais como, pro-oxidantes, eletrófilos e enzimas de fase 2, promovem a dissociação do Keap1 do Nrf2, ao modificar a conformação de Keap1 e conseqüentemente inibindo a ubiquitinação de Nrf2¹⁴ (Figura 5).

Desta forma, torna-se possível a translocação do Nrf2 para o núcleo. De seguida, o Nrf2 liga-se a sequências específicas no ADN e induz a transcrição de genes específicos. Genes que codificam enzimas anti-oxidantes e desintoxicantes importantes na homeostasia redox, como por exemplo o HO-1 (heme-oxigenase-1).^{26,14,27}

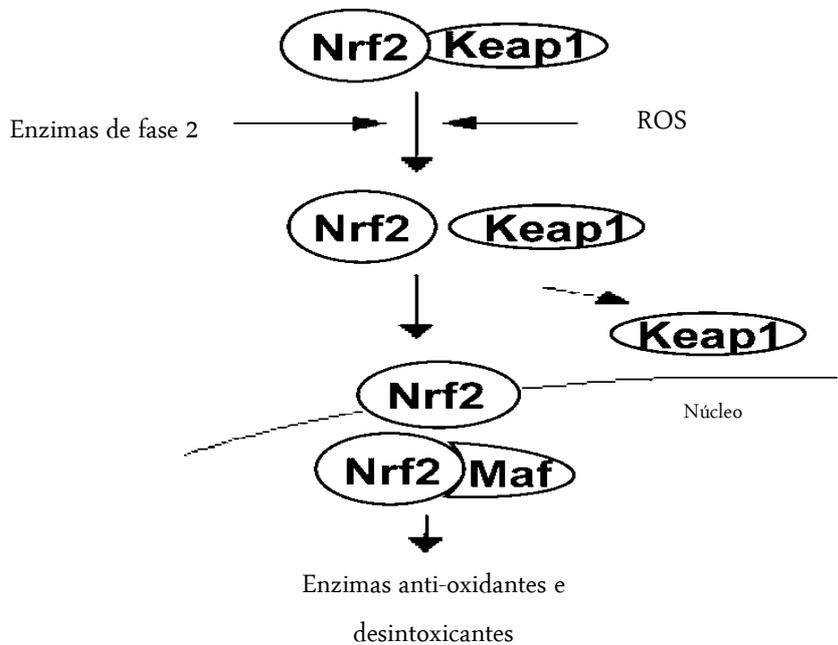


Figura 5 - Via de sinalização celular Nrf2 (adaptado de ²⁸).

No entanto, há evidências de uma desregulação na via do Nrf2 em indivíduos com DII⁵.

1.6. Abordagem terapêutica na DII

1.6.1. Agentes farmacológicos convencionais

A abordagem terapêutica na DII tem como objetivo global proporcionar ao doente uma melhoria na sua qualidade de vida, na medida em que induz a remissão da doença, ao mesmo tempo que trata e previne complicações associadas²⁹.

A manutenção das remissões na DII requer frequentemente um tratamento a longo prazo. Os fármacos de primeira linha, ou seja, os primeiros indicados no tratamento desta patologia, são os agentes anti-inflamatórios clássicos, tais como aminosalicilatos e também os corticosteróides¹.

Recentemente, imunomoduladores (tiopurinas, inibidores da calcineurina, e metotrexato – MTX) ou anticorpos anti-TNF (infiximab, adalimumab e certolizumab) são aceites no tratamento de DII, quando o tratamento de primeira linha se torna insuficiente¹ (Tabela 2).

Tabela 2 - Abordagem terapêutica em DII (adaptado de ¹).

Aminosalicilatos	Corticosteróides	Imunomoduladores	Agentes anti TNF-α
Sulfasalazina	Orais	Tiopurinas	Infiximab
Balsalazide	Prednisona	6-mercaptopurina	Adalimumab
Olsalazina	Prednisolona	Azatioprina	Certolizumab
Mesalazina	Dexametasona	Inibidores da calcineurina	
	Intravenosos	Ciclosporina A (CU)	
	Hidrocortisona	Tracolimus (DC)	
	Metilprednisolona	Metotrexato	

Diversos autores sugerem que os tratamentos farmacológicos anteriormente mencionados (agentes farmacológicos convencionais) nem sempre são eficazes e quase sempre apresentam efeitos secundários associados, pelo que é necessário implementar terapias alternativas^{1,6}.

Por outro lado, o facto de certos pacientes com DII necessitarem de recorrer a resseção cirúrgica de parte do trato gastrointestinal, conduz a uma alteração da absorção intestinal, bem como do metabolismo de fármacos, cuja gravidade é dependente da extensão da área do intestino que for removida. Nesta perspetiva e já que até ao momento a DII não tem cura, torna-se crucial, a identificação de novas abordagens terapêuticas mais seguras e mais eficazes¹.

1.6.2. Polifenóis como terapia alternativa à terapia convencional?

Os polifenóis são um grupo heterogêneo de metabolitos secundários de plantas que são obtidos através da dieta⁵.

Os polifenóis são compostos aromáticos constituídos por um ou mais anéis fenólicos, com grupos hidroxilo ligados diretamente aos anéis aromáticos²¹ e agrupam-se em 2 grupos principais: flavonóides e não-flavonóides³⁰.

Os flavonóides são constituídos por dois anéis aromáticos ligados por três carbonos, que originam um heterociclo oxigenado³⁰. Este grupo subdivide-se em diversos subgrupos, consoante o estado de oxidação e grau de saturação¹ do anel heterocíclico, nomeadamente as flavonas, as isoflavonas, os flavonóis, as flavanonas, os flavanóis e as antocianidinas³⁰.

Os não-flavonóides são estruturalmente compostos bastante diferentes entre si e subdividem-se em ácidos fenólicos, lignanos e estilbenos³⁰.

Os efeitos benéficos dos polifenóis dependem de vários fatores, tais como hábitos alimentares, métodos de processamento de alimentos, absorção e metabolismo¹.

De acordo com um artigo de revisão de 2011, a ingestão diária média em populações ocidentais é de aproximadamente 1g / dia¹.

A biodisponibilidade dos polifenóis normalmente é relativamente baixa, uma vez que são, em geral, pouco absorvidos e rapidamente metabolizados. A metabolização influencia a absorção dos polifenóis, pois muitos destes encontram-se na sua forma conjugada, fundamentalmente na forma glucosilada. Para serem absorvidos, estes polifenóis conjugados, são submetidos a reações de desconjugação no intestino, mais propriamente nos enterócitos, promovida por bactérias enterocíticas. Isto revela a importância da microflora intestinal neste contexto¹.

Os polifenóis têm sido intensamente estudados nos últimos anos e revelaram-se como potenciais agentes terapêuticos na DII, devido às suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, anti-microbianas e anti-cancerígenas³¹.

1.6.2.1. Polifenóis como antioxidantes

Uma produção excessiva de ROS e RNS associada a uma sobrecarga do sistema de defesa antioxidante do organismo conduz a danos celulares, com desenvolvimento de inflamação intestinal, como acontece na DII⁶.

Os polifenóis, devido às suas propriedades antioxidantes, têm a capacidade de reduzir o *stress* oxidativo e nitrosativo que poderá estar subjacente ao desenvolvimento de uma patologia como a DII⁶.

De facto, estudos *in vivo* desenvolvidos em modelos de colite induzida por DSS (sulfato de sódio dextrano, do inglês, *dextran sulfate sodium*) comprovaram o impacto dos polifenóis na redução do *stress* oxidativo. Por exemplo, verificou-se que a administração de EGCG (galato de epigallocatequina, do inglês, *epigallocatechin gallate*) aumentou a produção de GSH e a administração de naringenina e EGCG reduziu a peroxidação lípida, ao mesmo tempo que aumentou a expressão de enzimas antioxidantes como a SOD⁶.

1.6.2.2. Polifenóis como modificadores da microflora intestinal

Há evidências de que uma desregulação entre a flora comensal e a patogénica (disbiose) poderá estar associada ao despoletamento de DII⁶.

No entanto, os polifenóis podem regular o equilíbrio da microflora intestinal, ao atuarem como prebióticos. A proliferação de bactérias comensais intestinais específicas é essencial para manter a homeostase intestinal. Contudo bactérias patogénicas indesejáveis devem ser eliminadas¹.

Certos polifenóis, como os encontrados no chá verde, promovem o crescimento intestinal de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* comensais e reprimem o crescimento de *Clostridium perfringens*, de *C. difficile* e de *Enterobacteriaceae*, incluindo a *Escherichia coli* patogénica e *Salmonella*¹.

Assim, a manutenção da homeostasia da microflora intestinal, através da utilização de polifenóis, poderá ser benéfica, reduzindo as recidivas típicas da DII.

1.6.2.3. Polifenóis como modificadores da barreira intestinal

A homeostase do TGI é mantida graças à barreira intestinal, essencialmente pelas junções ocludentes. No entanto, defeitos na barreira intestinal são encontrados em pacientes com DII. Estudo com animais transgénicos sugerem que defeitos na barreira intestinal são suficientes para despoletar doença inflamatória intestinal nesses animais⁶.

Atualmente, têm sido desenvolvidos estudos que comprovam a influência dos polifenóis na modificação da permeabilidade da barreira intestinal. Moléculas polifenólicas como a quercetina, EGCG, catequina e curcumina têm a capacidade de aumentar a

expressão de proteínas transmembranares, componentes fundamentais para manter a integridade das TJs³².

Deste modo, os polifenóis contribuem para manter a integridade da barreira intestinal, o que poderá contribuir para a redução de recidivas na DII.

1.6.2.4. Polifenóis como reguladores das vias de sinalização celular

1.6.2.4.1. Via de sinalização celular NF- κ B

Como já referido anteriormente, o NF- κ B é uma via de sinalização celular que quando ativada poderá aumentar a transcrição de genes envolvidos na resposta inflamatória.

Diversos polifenóis têm demonstrado ter capacidade de inibir a via de transdução de sinal NF- κ B⁶, diminuindo a produção de vários mediadores pró-inflamatórios²¹.

Alguns estudos efetuados sugerem que os polifenóis possam interferir, pelo menos, numa das três etapas seguintes da via do NF- κ B: inibição da fosforilação de I κ B, controlada pela cinase do I κ B (complexo IKK); degradação de I κ B; ou através da modificação da atividade transcricional de NF- κ B²¹, como se pode ver na figura 6.

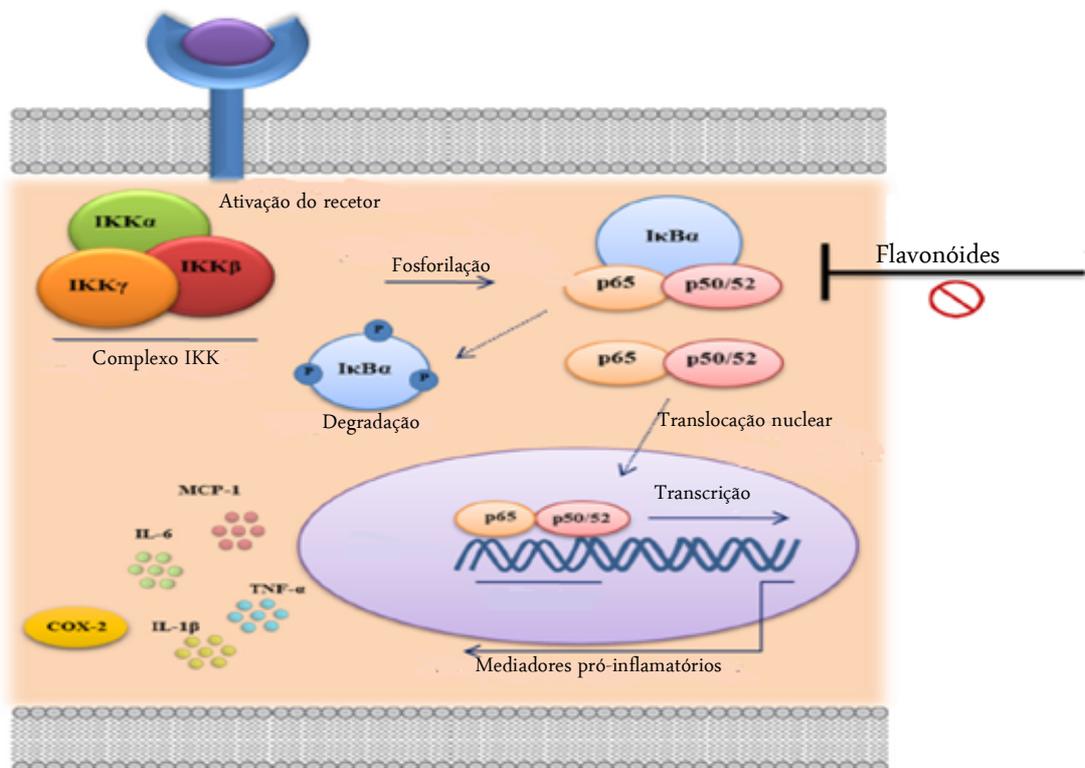


Figura 6 - Regulação da via celular NF- κ B pelo polifenóis (adaptado de 6).

Estudos demonstram que, por exemplo, alguns flavonóides, como a quercetina e cardamonina, têm potencial anti-inflamatório, uma vez que revelam ser capazes de reduzir a atividade de NF- κ B em modelos experimentais de DII⁶.

Por outro lado, recentemente, estudos “in vitro”, com recurso a uma linha celular de células epiteliais intestinais humanas, sugere que um extrato de vinho tinto concentrado em polifenóis possui atividade anti-inflamatória demonstrada pela capacidade deste extrato interferir com a via do NF- κ B por inibição da degradação do I κ B- α , em células estimuladas com citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1, INF- γ)³³.

De facto, pensa-se que polifenóis capazes de inibir a sinase do Nf- κ B possam reduzir a inflamação intestinal, contribuindo, desta forma, para uma melhoria da DII^{1,14}.

1.6.2.4.2. Via de sinalização celular JAK/STAT

Os polifenóis têm a capacidade de inibir a via JAK/STAT como os estudos a seguir apresentados o sugerem. Estudos em células de mieloma múltiplo humano evidenciam que a curcumina inibe a fosforilação de STAT 3 (previamente induzida por IL-6) e a translocação da STAT 3 para o núcleo³⁴.

Além disso, recentemente, estudos “in vitro” com recurso a um extrato de vinho tinto revelam que este extrato é capaz de diminuir a fosforilação de STAT 1, inibindo esta via previamente induzida por citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1, e IFN- γ)³⁵.

Por outro lado, certos polifenóis, como EGCG, constituintes essenciais do chá verde, reduzem a ativação de STAT 1²⁴.

Sabendo que a via de sinalização JAK/STAT está ativada em pacientes com DII, a sua inibição, através da introdução de compostos polifenólicos na dieta poderá ser benéfica para os doentes⁶.

1.6.2.4.3. Via de sinalização celular Nrf2

Alguns estudos apontam para que os polifenóis tenham uma função citoprotetora na medida em que protegem as células contra danos celulares provocados pelo *stress* oxidativo e inflamatório. Uma explicação para isto poderá relacionar-se com a capacidade destes compostos ativarem a via do Nrf2 (Figura 7)³⁶.

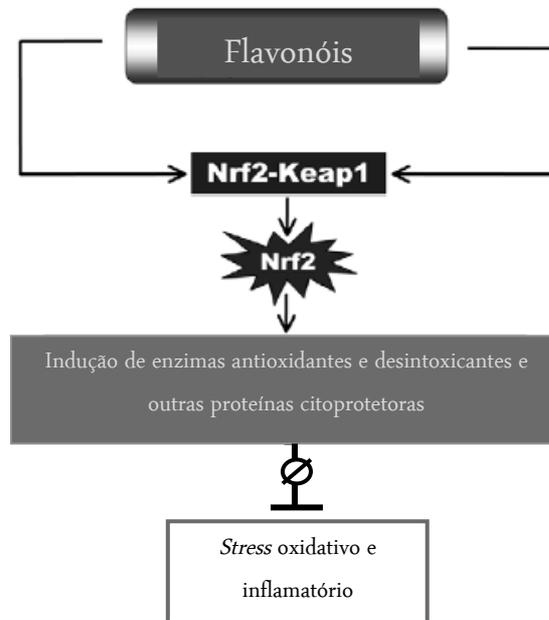


Figura 7 - Modulação da via de sinalização celular Nrf2 pelos polifenóis (adaptado de²⁶).

Estudos num modelo celular HEK293, com transfeção prévia de Keap-I humano comprovam que o sulfurafano, um polifenol presente em brócolos e noutros vegetais crucíferos, tem capacidade de induzir a via do Nrf2²⁶.

A ativação de Nrf2 por polifenóis, torna-se particularmente interessante, na medida que induz a transcrição de genes essenciais para proteger as células contra o *stress* oxidativo presente em doenças como DII²⁶.

2. Conclusão

Sabendo que a prevalência da doença inflamatória intestinal tem aumentado significativamente e que os agentes farmacológicos convencionais instituídos, designadamente aminosalicilatos, corticosteróides, imunomoduladores e anticorpos anti-TNF, revelam-se farmacologicamente pouco eficazes e com diversos efeitos secundários associados. Surge a necessidade crescente de implementação de novas terapias mais eficazes e com efeitos secundários reduzidos.

Os polifenóis têm sido alvo de muitos estudos científicos, devido essencialmente às suas propriedades antioxidantes e modeladoras de vias de sinalização celular.

De facto, ao longo desta monografia foi possível destacar a capacidade de inúmeros polifenóis inibirem vias de sinalização celular chave como a via da JAK/STAK e do $\text{Nf-}\kappa\text{B}$ em diversos passos cruciais destas vias, traduzindo-se na redução da produção exagerada e descontrolada de mediadores inflamatórios. Por outro lado, diversos polifenóis demonstram ainda ser capazes de ativar a via de sinalização Nrf2 conduzindo à expressão de enzimas com propriedades antioxidantes e desintoxicantes.

Além disto, nesta monografia foi também evidenciado que os polifenóis podem contribuir para a manutenção da homeostasia da microflora intestinal bem como da integridade barreira intestinal, que se encontram comprometidas na DII, contribuindo favoravelmente para a melhoria das condições associadas a esta patologia.

Deste modo, os polifenóis, provenientes da dieta, poderão contribuir para a prevenção e/ou tratamento da DII, pelo que a investigação dos mecanismos moleculares subjacentes à sua ação anti-inflamatória deve continuar a ser aprofundada.

O farmacêutico, enquanto profissional de saúde pode contribuir para uma investigação mais detalhada destes compostos, bem como atuar a outros níveis, de modo a promover a implementação dos polifenóis como terapia alternativa ou adjuvante à terapia convencional.

Ao nível da farmácia comunitária, pode intervir no aconselhamento, alertando os utentes para os benefícios destes compostos naturais. Ao nível industrial, o farmacêutico pode contribuir para o desenvolvimento de novos agentes farmacológicos mais seguros e eficazes, tendo como base os polifenóis.

Em resumo, a investigação dedicada ao estudo das propriedades dos polifenóis é o caminho para a descoberta de novas alternativas, outrora inatingíveis, que podem mudar a forma como a terapêutica está a ser implementada, até ao momento, com alterações que se traduzem em resultados mais vantajosos e seguros e na qual o farmacêutico tem um papel crucial.

3. Bibliografia

- (1) BIASI, F. *et al.* - Polyphenol Supplementation as a Complementary Medicinal Approach to Treating Inflammatory Bowel Disease. **Current Medicinal Chemistry**. 18 (2011) 4851-4865.
- (2) KAULMANN, A. *et al.* - Bioactivity of Polyphenols: Preventive and Adjuvant Strategies toward Reducing Inflammatory Bowel Diseases - Promises, Perspectives, and Pitfalls. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**. 2016 (2016) 1-29.
- (3) YE, Y. *et al.* - The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**. 8 (2015) 22529–22542.
- (4) BERNSTEIN, C. *et al.* - Inflammatory Bowel Disease. **WGO Global Guidelines**. (2015) 1-36.
- (5) BIASI, F. *et al.* - Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms, Redox Considerations, and Therapeutic Targets. **Antioxidants & Redox Signaling**. 19 (2013) 1711-1747.
- (6) VEZZA, T. *et al.* - Flavonoids in inflammatory bowel disease: A review. **Nutrients**. 8 (2016) 1-22.
- (7) ADNAN. M. - Comparison between Crohn Disease and Ulcerative Colitis. 2011. [acedido a 2 de junho de 2017]. Disponível na internet: <http://medicinembbs.blogspot.pt/2011/01/comparison-between-crohn-disease-and.html>
- (8) MOURA, F. *et al.* - Antioxidant therapy for treatment of inflammatory bowel disease: Does it work? **Redox Biology**. 6 (2015) 617-639.
- (9) KMIEC', Z. *et al.* - Cells of the innate and adaptive immunity and their interactions in inflammatory bowel disease. **Advances in Medical Sciences**. 62 (2017) 1-16.
- (10) COSKUN, M. *et al.* - Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. **Pharmacological Research**. 76 (2013) 1-8.
- (11) PIECHOTA-POLANCZYK, A. *et al.* - Review article: The role of oxidative stress in pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**. 387 (2014) 605-620.
- (12) TURNER, M. *et al.* - Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. **Biochimica et Biophysica Acta**. 1843 (2014) 2563-2582.
- (13) BAUMGART, D. *et al.* Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. **Lancet**. 369 (2007) 1627-1640.
- (14) HUR, S. *et al.* - Review of natural products actions on cytokines in inflammatory bowel disease. **Nutrition Research**. 32 (2012) 801-816.

- (15) CHEN, W. *et al.* - Enteric microbiota leads to new therapeutic strategies for ulcerative colitis. **World Journal of Gastroenterology**. 20 (2014) 15657-15663.
- (16) MARCHESI, J. *et al.* - The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. **Recent advances in basic science** . 65 (2016) 330-339.
- (17) GROSCHWITZ, K. *et al.* - Intestinal Barrier Function: Molecular Regulation and Disease Pathogenesis. **Journal of allergy and Clinical Immunology**. 124 (2009) 3-22.
- (18) LEE, S. - Intestinal Permeability Regulation by Tight Junction: Implication on Inflammatory Bowel Diseases. **Intestinal Research**. 13 (2015) 11-18.
- (19) REDZIC, Z. - Molecular biology of the blood-brain and the blood-cerebrospinal fluid barriers: similarities and differences. **Fluids and Barriers of the CNS**. 8 (2011) 1-25.
- (20) LANDY, J. *et al.* - Tight junctions in inflammatory bowel diseases and inflammatory bowel disease associated colorectal cancer. **World Journal of Gastroenterology**. 22 (2016) 3117-3126.
- (21) ROMIER, B. *et al.* - Dietary polyphenols can modulate the intestinal inflammatory response. **Nutrition Reviews**. 67 (2009) 363-378.
- (22) GILMORE. T. - Introduction to NF- κ B: players, pathways, perspectives. **Oncogene**. 25 (2006). 6680-6684.
- (23) Atreya, I. *et al.* - NF-kappa B in inflammatory bowel disease. **Journal of Internal Medicine**. 263 (2008) 591-596.
- (24) KIM, H. *et al.* - STAT1 as a key modulator of cell death. **Cellular Signalling**. 19 (2007) 454-465.
- (25) ZUNDLER, S. *et al.* - Integrating Immunologic Signaling Networks: The JAK/STAT Pathway in Colitis and Colitis-Associated Cancer. **Vaccines**. 4 (2016) 1-20.
- (26) SURH, Y. *et al.* - Nrf2 as a master redox switch in turning on the cellular signaling involved in the induction of cytoprotective genes by some chemopreventive phytochemicals. **Planta Medica**. 74 (2008) 1526-1539.
- (27) BLAISE, G. *et al.* - Nrf2 activation as a future target of therapy for chronic disease. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**. 4 (2014) 510-523.
- (28) KIM. H. *et al.* - Contribution of impaired Nrf2-Keap1 pathway to oxidative stress and inflammation in chronic renal failure. **American Journal of Physiology**. 298 (2010) 662-671.
- (29) SOMANI, S. *et al.* - Phytochemicals and their potential usefulness in inflammatory bowel disease. **Phytotherapy Research**. 29 (2015) 339-350.

- (30) FARZAEI, M. *et al.* - The Role of Dietary Polyphenols in the Management of Inflammatory Bowel Disease. **Current Pharmaceutical Biotechnology**. 16 (2015) 196-210.
- (31) YANG, N. *et al.* - Recent advances in complementary and replacement therapy with nutraceuticals in combating gastrointestinal illnesses. **Clinical Nutrition**. (2016) 1-12.
- (32) ULLUWISHEWA, D. *et al.* - Regulation of Tight Junction Permeability by Intestinal Bacteria and Dietary Components. **Journal of Nutrition**. 41 (2011) 769-776.
- (33) NUNES, C. *et al.* - Intestinal anti-inflammatory activity of red wine extract: unveiling the mechanisms in colonic epithelial cells. **Food Function**. 4 (2013) 373-383.
- (34) HAN, X. *et al.* - Dietary polyphenols and their biological significance. **International Journal of Molecular Sciences**. 8 (2007) 950-988.
- (35) NUNES, C. *et al.* - Red wine polyphenol extract efficiently protects intestinal epithelial cells from inflammation via opposite modulation of JAK/STAT and Nrf2 pathways. **Toxicology Research**. 5 (2016) 53-65.
- (36) SHAPIRO, H. *et al.* - Polyphenols in the treatment of inflammatory bowel disease and acute pancreatitis. **Gut**. 56 (2007) 426-436.
- (37) JATIANI, S. *et al.* - JAK/STAT pathways in cytokine signaling and myeloproliferative disorders: approaches for targeted therapies. **Genes & cancer**. 1 (2010) 979-93.