



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Márcia Filipa Peixoto Carvalhosa

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Doenças Inflamatórias Intestinais: Da Terapêutica Farmacológica à Terapêutica não Farmacológica” referentes à Unidade Curricular “Estágio Curricular”, sob a orientação da Professora Doutora Ana Miguel Duarte Matos Silva, Dr. André Paiva, e da Mestre Maria João Campos, 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

Márcia Filipa Peixoto Carvalho

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Doenças Inflamatórias Intestinais: Da Terapêutica Farmacológica à Terapêutica não Farmacológica" referentes à Unidade Curricular "Estágio Curricular", sob a orientação da Professora Doutora Ana Miguel Duarte Matos Silva, Dr. André Paiva, e da Mestre Maria João Campos, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2022

Eu, Márcia Filipa Peixoto Carvalhosa, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017243613, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Doenças Inflamatórias Intestinais: Da Terapêutica Farmacológicas à Terapêutica não Farmacológica” apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade “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, 7 de setembro de 2022,

Márcia Filipa Peixoto Carvalhosa

(Márcia Filipa Peixoto Carvalhosa)

Agradecimentos

Após cinco anos de muitas emoções e desafios, termino este ano o meu percurso académico de coração cheio. Assim, não poderia deixar de agradecer a todos aqueles que me acompanharam e tornaram a minha jornada inesquecível.

À minha família, aos meus pais e ao meu irmão, pelo suporte, incentivo, força e pelas palavras de conforto, especialmente nos maus momentos. Sem vocês não teria conseguido!

À minha afilhada, Patrícia, por me mostrar o lado encantador de Coimbra e me fazer acreditar em mim. Obrigada pela força e pelas palavras, levo-as comigo para a vida.

À Sofia, companheira de todas as horas, por me ajudar, incentivar, aturar e não me deixar desistir. Obrigada pela paciência e pelos conselhos!

À Sara, a *pink girl*, pelas palavras doces, pelo incentivo, pelos apontamentos e pela ajuda. Sem dúvida que tornaste a minha caminhada mais cor-de-rosa.

Um último agradecimento às Doutoradas do Norte por todos os momentos inesquecíveis e pelas novas experiências que tornaram Coimbra numa cidade cheia de boas recordações.

Aos meus amigos de infância, Sousa e Guida, pela disponibilidade, pelas conversas aleatórias e por todos os “cafés” que combinamos. Sem dúvida que tornaram este percurso mais agradável e divertido.

À família de praxe, Sara, Sofia, Bárbara, Bianca e Bruna, por todos os momentos maravilhosa que vivemos e por tornarem as tradições académicas ainda mais especiais.

Ao Laboratório de Análises Clínicas da Universidade de Coimbra, à Professora Doutora Ana Miguel, Dra. Patrícia Madaleno e a toda a equipa, pelo carinho, pelas boas conversas e por todos os conhecimentos transmitidos.

À Farmácia Estádio, à Dra. Ana Rebelo, ao Dr. André Paiva e a toda a equipa, pelos ensinamentos, simpatia e hospitalidade. Obrigada pelo ambiente acolhedor e por me incentivarem a ser um profissional responsável e empenhado.

À Mestre Maria João Campos, pela orientação, disponibilidade e auxílio na realização da Monografia.

À Faculdade de Farmácia pela experiência e por todos os conhecimentos transmitidos!

À Cidade dos Estudantes, Coimbra, por me tirar da minha zona de conforto e me fazer crescer, tanto pessoalmente como profissionalmente. Guardo comigo todos os momentos!

Índice

Parte I - Relatório de Estágio em Análises Clínicas

Lista de Siglas e Abreviaturas	7
Introdução	8
Análise SWOT	9
1. Pontos Fortes	9
1.1 Equipa de Trabalho	9
1.2 Experiência adquirida durante o Estágio	9
1.3 Responsabilidade e Autonomia	10
1.4 Trabalhos realizados durante o Estágio	10
1.5 Aprimoramento e Aplicação dos conhecimentos adquiridos	11
1.6 Segurança durante o Estágio	11
2. Pontos Fracos	11
2.1 Trabalhar apenas com SARS-CoV-2	11
2.2 Mudanças no Laboratório	12
3. Oportunidade	12
3.1 Realização do Estágio em Análises Clínicas	12
3.2 Contacto com profissionais de outras áreas	12
Conclusão	13
Referências Bibliográficas	14

PARTE II - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Siglas e Abreviaturas	16
Introdução	17
Análise SWOT	18
1. Pontos Fortes	18
1.1 Localização	18
1.2 Espaço e Organização da Farmácia	18
1.3 Equipa e Integração	19
1.4 Serviços Prestados	20
1.5 Aplicação dos conhecimentos adquiridos	20
1.6 Valormed e Programa de Recolha de Seringas	21
2. Pontos Fracos	21
2.1 Ausência de alguns Medicamentos/Produtos	21
2.2 Erros de <i>stock</i>	22
2.3 Tempo de Estágio	22
3. Oportunidades	23
3.1 Formações	23
3.2 Preparação Individual da Medicação (PIM)	23
3.3 Diversidade de produtos	24
4. Ameaças	24
4.1 Clientes Habituais	24
4.2 Lacunas na Formação Académica	24
Casos Clínicos:	25

Conclusão.....	27
Referências Bibliográficas.....	29

PARTE III - "Doenças Inflamatórias Intestinais: Da Terapêutica Farmacológica à Terapêutica não Farmacológica"

Resumo	32
Abstract	32
Lista de Siglas e Abreviaturas:.....	33
Introdução.....	35
Método de pesquisa	36
1. Doenças Inflamatórias intestinais.....	37
1.1. Doença de Crohn.....	38
1.2. Colite Ulcerosa	39
2. Fatores de Risco.....	41
2.1. Fatores Genéticos	41
2.2. Fatores Ambientais.....	43
Tabagismo.....	43
Alimentação	43
Fármacos:.....	44
Higienização e Infecções	44
Outros:.....	45
2.3. Fatores do Hospedeiro	45
3. Manifestações Extra-intestinais	48
4. Terapêutica Farmacológica	49
5. Terapêutica não Farmacológica	54
5.1. Alimentação	55
5.2. Modulação da Microbiota Intestinal	58
5.3. Produtos à Base de Plantas: Desde Suplementos Alimentares aos Medicamentos à Base de Plantas.....	61
5.4. Estratégias Psicológicas.....	64
6. Conclusão e Perspetivas Futuras.....	64
Referências Bibliográficas.....	67
Anexos	76

PARTE I

Relatório de Estágio em Análises Clínicas

Laboratório de Análises Clínicas da Universidade de
Coimbra - Coimbra

Lista de Siglas e Abreviaturas

DGS	Direção Geral de Saúde
LAC UC	Laboratório de Análises Clínicas da Universidade de Coimbra
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
qRT-PCR	Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real precedida de Transcrição Reversa
SARS-CoV-2	Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2, em inglês Severe acute respiratory syndrome <i>coronavirus 2</i>
SWOT	Sigla inglesa de <i>Strengths</i> (Forças), <i>Weaknesses</i> (Fraquezas), <i>Opportunities</i> (Oportunidades), and <i>Threats</i> (Ameças)

Introdução

O Farmacêutico é um profissional de saúde habilitado para exercer uma panóplia de tarefas relacionadas com os medicamentos e outras áreas de saúde, como por exemplo as análises clínicas, contribuindo para o bem-estar e a saúde da população em geral. Frequentemente, a atividade farmacêutica é associada apenas à farmácia comunitária, contudo esta é apenas uma das suas áreas de atuação. Através do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), deparei-me com uma nova e inovadora abordagem do papel do farmacêutico na sociedade, podendo este exercer funções também no meio hospitalar, industrial, laboratorial e académico.

No âmbito do estágio curricular proporcionado pelo MICF, tive a oportunidade de realizar um estágio em análises clínicas, para além do estágio obrigatório em farmácia comunitária. Esta oportunidade permitiu-me conhecer a realidade farmacêutica numa vertente diferente e aplicar o conhecimento teórico e laboratorial adquirido durante a minha formação académica.

O estágio curricular em análises clínicas decorreu entre 10 de janeiro e 31 de março, no Laboratório de Análises Clínicas da Universidade de Coimbra (LAC UC), sob a orientação da Professora Doutora Ana Miguel Matos. O LAC UC foi fundado em 1983, tendo como foco inicial a vertente pedagógica. Ao longo do tempo, as áreas de atuação do laboratório aumentaram e este passou a prestar serviços à comunidade universitária e à população em geral, no ramo de análises clínicas. No entanto, em virtude do contexto pandémico, o laboratório reduziu temporariamente as suas valências de atuação, dedicando-se no momento atual exclusivamente ao diagnóstico e monitorização da infeção por vírus Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2).^[1]

Este relatório consiste numa análise *SWOT*, sigla inglesa de *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*, uma ferramenta simples e prática que visa descrever a minha experiência ao longo deste percurso. A análise *SWOT* permite identificar e analisar os pontos fortes e fracos internos de uma empresa/organização, bem como as oportunidades e ameaças externas a que a mesma está submetida. Para além da sua aplicabilidade a nível empresarial e industrial, esta ferramenta é também útil no contexto de saúde e desenvolvimento pessoal, comunitário e académico.^[2]

Análise SWOT

Tabela I - Análise SWOT

<u>Pontos Fortes</u>	<u>Pontos Fracos</u>
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Equipa de Trabalho. ❖ Experiência adquirida durante o Estágio. ❖ Responsabilidade e Autonomia. ❖ Trabalhos realizados durante o Estágio. ❖ Aprimoramento e Aplicação dos conhecimentos adquiridos. ❖ Segurança durante o Estágio. 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Trabalhar apenas com SARS-CoV-2. ❖ Mudanças no Laboratório.
<u>Oportunidades</u>	<u>Ameaças</u>
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Realização do estágio em Análises Clínicas. ❖ Contacto com profissionais de outras áreas. 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Modificações das Normas Vigentes.

I. Pontos Fortes

I.1 Equipa de Trabalho

Ao longo do meu estágio curricular pelo LAC UC senti-me sempre acolhida e integrada pela equipa de trabalho, bem como pela Professora Doutora Ana Miguel Matos e Dra. Patrícia Madaleno. O ambiente de trabalho criado pela equipa foi essencial para a minha aprendizagem, uma vez que esta demonstrou-se acessível, compreensiva e disponível para esclarecer as minhas dúvidas e explicar, sempre que necessário, as técnicas e o funcionamento dos equipamentos. Além disso, deixaram-me confortável e sem receio de errar no momento de executar as diferentes tarefas, conduzindo a um melhor desempenho e à vontade da minha parte. O profissionalismo, cooperação e entajuda entre os diferentes profissionais tornou o meu percurso pelo laboratório uma experiência enriquecedora e uma mais valia na minha formação académica.

I.2 Experiência adquirida durante o Estágio

Durante o estágio, o laboratório esteve a trabalhar exclusivamente com o diagnóstico e monitorização da infeção de SARS-CoV-2 devido à situação pandémica. Isto permitiu que executasse um conjunto de atividades e técnicas laboratoriais de elevada responsabilidade e rigor. Assim, aprendi toda a dinâmica de funcionamento do laboratório, desde a fase pré-

analítica até a fase pós-analítica. Na fase pré-analítica, tive a oportunidade de observar a realização de colheitas e o atendimento ao público, que apesar de não estar diretamente relacionado com as tarefas de um farmacêutico, permitiu que desenvolvesse o meu lado comunicativo e a interação com diferentes públicos. A vertente analítica consistiu na execução de testes rápidos de pesquisa do antígeno de SARS-CoV-2 e testes moleculares de amplificação de ácidos nucleicos, ou seja, o método de reação em cadeia da polimerase em tempo real precedida de transcrição reversa (qRT-PCR). As amostras destinadas à qRT-PCR, inicialmente eram inativadas pelos profissionais do laboratório numa sala própria com equipamento de proteção adequado. Das tarefas efetuadas, considero que esta foi das mais interessantes devido ao facto de ser realizada manualmente. Após a inativação, as amostras eram colocadas no *Alinity m*, equipamento que efetuava os posteriores procedimentos para obtenção dos resultados. No final, cada curva obtida era analisada individualmente e os resultados eram validados. Para além do *Alinity m*, também tive contacto com o *Abbott m2000* e o *VitaPCR™*. Este último consiste num equipamento que deteta o material molecular do vírus pesquisado em apenas 20 minutos, sendo útil no processamento de amostras urgentes. Além dos ensaios mencionados, o laboratório analisa a presença de anticorpos na corrente sanguínea para verificar a imunidade conferida pela vacina ou infeção.

Antes de trabalhar com cada equipamento, toda a informação científica e técnica foi-me fornecida e, por vezes, repetida, o que facilitou a compreensão e assimilação do modo de funcionamento e interpretação dos resultados obtidos. O foco exclusivo nas técnicas de pesquisa de SARS-CoV-2 permitiu que aperfeiçoasse os diferentes métodos efetuados nesse sentido.

1.3 Responsabilidade e Autonomia

O trabalho realizado no laboratório envolveu a utilização de diferentes equipamentos e a realização de várias técnicas com elevado rigor e responsabilidade. Inicialmente estas eram executadas sob supervisão, no entanto, após a equipa ganhar confiança no meu trabalho, passei a executá-las de forma autónoma. Este voto de confiança favoreceu o meu espírito crítico e aprendizagem.

1.4 Trabalhos realizados durante o Estágio

De forma a fomentar o autoconhecimento, a Professora Doutora Ana Miguel Matos propôs a realização de pequenos trabalhos durante o estágio. Apesar de serem temas completamente distintos, considerei interessante e vantajosa a elaboração dos mesmos. Uma

vez que nos manteve ocupados e permitir-nos dar a conhecer diferentes temas à equipa do laboratório.

1.5 Aprimoramento e Aplicação dos conhecimentos adquiridos

Ao longo da minha formação académica tive contacto com diversas áreas que julgo essenciais para a formação de um futuro farmacêutico. O vasto leque de conhecimentos fornecidos foram fundamentais para o meu desempenho neste estágio. Desde o primeiro dia que coloquei em prática e consolidei conhecimentos sobre os métodos laboratoriais abordados durante o mestrado integrado, como a técnica de PCR. Para além disso, adquiri novos conhecimentos, tais como o funcionamento dos diferentes equipamentos presentes no laboratório. A nível laboratorial, tive a oportunidade de ganhar autonomia e à vontade na execução dos vários procedimentos, como por exemplo a técnica de pipetagem, presentes no dia-a-dia de um laboratório de análises clínicas.

1.6 Segurança durante o Estágio

O LAC UC exige um elevado rigor no trabalho e na manutenção das condições adequadas de um laboratório. No primeiro dia de estágio foi-me fornecido um conjunto de informações relativas à segurança pessoal e ao funcionamento do laboratório e dos seus equipamentos. Neste sentido, foi-me recomendada a leitura da orientação redigida pela Direção Nacional de Saúde (DGS) sobre o Diagnóstico laboratorial de SARS-CoV2. No que se refere à segurança pessoal, o processamento de amostras potencialmente infecciosas exige cuidados acrescidos, não só para garantir a proteção e segurança dos colaboradores do laboratório, mas também para impedir possíveis contaminações entre amostras. Assim, o uso de luvas, uniformes fornecidos pelo laboratório, equipamentos de proteção individual e viseiras (quando necessário), bem como a constante desinfeção das mãos e troca de luvas são normas obrigatórias e essenciais para manter a segurança e obter resultados fidedignos.

2. Pontos Fracos

2.1 Trabalhar apenas com SARS-CoV-2

A oportunidade de trabalhar na linha da frente contra o SARS-CoV-2, teve a desvantagem de impedir que tivesse contacto com outras valências de elevada importância, tais como as análises hematológicas, bioquímicas, imunológicas e microbiológicas. E, deste modo, impossibilitou-me de conhecer o panorama completo do ramo de análises clínicas. No

entanto, ainda tive a oportunidade de assistir a uma formação sobre o funcionamento do equipamento que realiza as análises de Bioquímica.

Apesar disso, considero que entendi a dinâmica de funcionamento de um laboratório de análises clínicas.

2.2 Mudanças no Laboratório

Recentemente, o LAC UC, localizado no Polo I da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, mudou-se para o segundo piso do edifício. No entanto, uma parte do armazém e alguns equipamentos, como a centrífuga e um frigorífico que armazenava algumas amostras, permaneceram no antigo laboratório localizado no piso 3. Apesar de não influenciar o normal funcionamento do laboratório, a deslocação entre andares tornou-se cansativa, principalmente quando existia um maior fluxo de amostras e era necessário centrifugar os *Kits* para colocar no *Alinity m*.

3. Oportunidade

3.1 Realização do Estágio em Análises Clínicas

No decorrer do MICF pude realizar diferentes estágios em áreas farmacêuticas distintas devido aos estágios curriculares e aos estágios de verão. O contacto com diferentes áreas permitiu que conhecesse a realidade de outras vertentes farmacêuticas e, conseqüentemente, entendesse qual a que mais me cativa. O estágio em análises clínicas foi uma experiência enriquecedora e única. Através deste contacto com as atividades diárias realizadas por um farmacêutico neste ramo, entendi o grau de exigência do seu trabalho e conheci o funcionamento e organização de um laboratório de análises clínicas.

3.2 Contacto com profissionais de outras áreas

Neste estágio tive a oportunidade de trabalhar com profissionais cuja área de formação era distinta da minha. Acompanhar pessoas diferentes com formas de trabalhar próprias, fez com que aperfeiçoasse o meu método de trabalho, adquirisse outros conhecimentos e ganhasse uma visão mais ampla do funcionamento do laboratório.

4. Ameaças

4.1 Modificação das Normas Vigentes

Devido à constante evolução da situação pandémica, diferentes normas entraram em vigor durante o estágio. Estas mudanças provocaram uma grande instabilidade no

funcionamento do laboratório em consequência da diminuição repentina do fluxo de amostras. Para além disso, as contantes alterações das normas vigentes exigiram um esforço adicional, por parte de todos os colaboradores do laboratório, para responderem com a máxima segurança e certeza às questões colocadas pelos utentes.

Conclusão

Após o estágio no LAC UC, considero a minha experiência enriquecedora e gratificante. Através deste estágio assimilei e apliquei diversos conhecimentos obtidos durante o mestrado integrado e adquiri novos conhecimentos sobre os diferentes equipamentos, a organização e o funcionamento de um laboratório de análises clínicas. Apesar de ter contactado apenas com a vertente de SARS-CoV-2, isso não impediu que entendesse a dinâmica de trabalho de um laboratório, desde a fase pré-analítica à pós-analítica. Para além disso, pude entender a importância e o papel do farmacêutico numa área extremamente importante. Área essa cujo lugar do farmacêutico é, atualmente, despercebido e está a ser substituído por outros profissionais de saúde.

Findos os três meses de estágio, termino mais uma etapa do meu percurso académico com um balanço positivo. Considero que as minhas expectativas foram superadas e que ganhei competências relevantes para o meu futuro profissional.

Por fim deixo um agradecimento especial à Professora Doutora Ana Miguel Matos, Dra. Patrícia Madaleno e a toda a equipa, por se demonstrarem sempre compreensivos, prestáveis e disponíveis para esclarecer as minhas dúvidas.

Referências Bibliográficas

- [1] S. Ribeiro, Catarina; Coelho, Inês; Costa, Marta; Baptista.- **Laboratório de Análises Clínicas da Universidade de Coimbra: um serviço para a Comunidade UC, mas sempre ao dispor de toda a sociedade.**- Universidade de Coimbra: Coimbra, 2021. [Acedido a 18 de março de 2022] Disponível na *Internet*: https://www.uc.pt/anossauc/rubrica/I_LAC/
- [2] The Community Tool Box - **Section 14. SWOT Analysis: Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats.** - The University of Kansas: Center for Community Health and Development. [Acedido a 18 de março de 2022] Disponível na *Internet*: <https://ctb.ku.edu/en/table-of-contents/assessment/assessing-community-needs-and-resources/swot-analysis/main>

PARTE II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Estádio - Coimbra

Abreviaturas

DCI	Denominação Comum Internacional
IMC	Índice de Massa Corporal
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
PIM	Preparação Individual da Medicação
PVL	Produtos de Venda Livre
SWOT	Sigla inglesa de <i>Strengths</i> (Forças), <i>Weaknesses</i> (Fraquezas), <i>Opportunities</i> (Oportunidades), and <i>Threats</i> (Ameças)

Introdução

A farmácia comunitária, como estabelecimento de saúde pública, caracteriza-se pela elevada disponibilidade, rigor e qualidade dos serviços prestados à população. As atividades realizadas neste espaço estão direcionadas tanto para os demais cidadãos como para os medicamentos e produtos de saúde, sob a responsabilidade de uma equipa habilitada para exercer as mais variadas tarefas do dia-a-dia de uma farmácia de oficina. As atividades relacionadas com os medicamentos e produtos de saúde incluem a preparação, conservação, armazenamento e eliminação dos mesmos. Para garantir a segurança na sua utilização, os procedimentos de qualidade e segurança são obrigatórios. No que concerne aos cidadãos, as atividades englobam a dispensa, o aconselhamento e acompanhamento fármaco-terapêutico, administração de certos medicamentos injetáveis, farmacovigilância e outras tarefas relacionadas com a promoção da saúde pública e gestão da farmacoterapia. O farmacêutico é o profissional de saúde especialista no medicamento que possui como principais deveres profissionais a garantia do bem-estar e saúde da população e a promoção do uso racional dos medicamentos. A complexidade da profissão farmacêutica e a constante evolução científica obrigam o farmacêutico a manter as suas competências profissionais e o conhecimento técnico-científico atualizando.^[1]

O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) inclui a realização de um estágio curricular obrigatório em Farmácia Comunitária com vista na consolidação dos conhecimentos adquiridos durante a formação académica, desenvolvimento de competências e perceção da realidade profissional de um farmacêutico. Neste sentido, durante os meses de abril a julho, realizei o meu estágio curricular na Farmácia Estágio sob orientação do Dr. André Paiva. Durante o estágio, tive a oportunidade de conhecer o normal funcionamento de uma farmácia comunitária, participando ativamente nas inúmeras tarefas de um farmacêutico, tais como a receção de encomendas, armazenamento e organização dos diferentes produtos, atendimento ao público, auxiliar na prestação dos serviços fornecidos pelas farmácias, entre outros. Deste modo, este estágio foi uma mais-valia para o meu futuro profissional, uma vez que me permitiu consolidar os conhecimentos adquiridos e reconhecer, ainda mais, a elevada responsabilidade e importância do farmacêutico na sociedade. Além disso, tive ainda a oportunidade de trabalhar com uma equipa incrível sempre disponível a ajudar-me.

O presente relatório consiste numa análise SWOT que analisa os pontos positivos, os pontos negativos, as oportunidades e as ameaças relacionados com o estágio curricular efetuado em farmácia comunitária.

Análise SWOT

Tabela I- Análise SWOT

<u>Pontos Fortes</u>	<u>Pontos Fracos</u>
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Localização. ❖ Espaço e Organização da Farmácia. ❖ Equipa e Integração. ❖ Serviços prestados. ❖ Aplicação dos conhecimentos adquiridos. ❖ Valormed e Programa de Troca de Seringas 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Ausência de alguns Medicamentos/ Produtos. ❖ Erros de stock. ❖ Tempo de estágio.
<u>Oportunidades</u>	<u>Ameaças</u>
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Formações. ❖ Preparação Individual da Medicação. ❖ Diversidade de Produtos. 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Clientes Habituais. ❖ Lacunas na Formação Académica. ❖ Nomes de Comerciais.

I. Pontos Fortes

I.1 Localização

A Farmácia Estádio pertence ao conjunto de estabelecimentos inseridos no Estádio Cidade de Coimbra, localizada na Rua D. João III. Este edifício encontra-se numa zona privilegiada da cidade, perto do Alma Shopping e rodeado de outras instituições de saúde, espaços de ensino e residências. Para além da sua localização, esta apresenta ainda uma boa visibilidade, sendo facilmente identificada. Devido a estes fatores, a Farmácia Estádio apresenta uma elevada afluência, sendo frequentada por um conjunto heterogéneo de cidadãos de diferentes faixas etárias e condições socioeconómicas. Assim, com o decorrer do estágio, tive a oportunidade de contactar com diferentes pessoas e enfrentar os mais variados cenários e situações que enriqueceram a minha experiência como estagiária e futura farmacêutica.

I.2 Espaço e Organização da Farmácia

A farmácia Estádio possui instalações modernas que garantem não só o adequado armazenamento e conservação dos medicamentos e outros produtos de saúde como também permitem o correto atendimento ao público e a realização dos serviços presentes na farmácia. A sala reservada ao atendimento público é ampla, cómoda e transmite um ambiente acolhedor e familiar, sendo constituída por 7 balcões de atendimento, uma balança, um contentor da

Valormed e áreas/armários destinados à exposição dos Produtos de Venda livre (PVL). De forma a facilitar o atendimento, os produtos estão organizados por categorias e marcas. Além disso, os produtos estão expostos atendendo à sua rotação, à sazonalidade, à sua rentabilidade e ao público alvo. Na arrumação dos produtos, a regra *first expire, first out* deve ser rigorosamente cumprida, de forma a garantir que os primeiros produtos a serem vendidos tenham menores validades. Além desta zona, a farmácia dispõe ainda da área de *backoffice*, gabinetes destinados aos serviços prestados pela farmácia, laboratório para a preparação de medicamentos manipulados, escritórios, instalações sanitárias, vestiários, um pequeno armazém e cozinha. A área de *backoffice* é constituída pelo *Robot*, que armazena a maioria dos Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM), o frigorífico e os armários que armazenam tanto MSRM como PVL. Comecei o estágio a realizar tarefas de *Backoffice*. Estas tarefas foram extremamente úteis, uma vez que permitiram-me memorizar os locais de arrumação dos produtos presentes na farmácia, o que facilitou a posterior procura na fase de atendimento ao público. Além do mais, nesta fase inicial também comecei a associar os princípios ativos com os nomes de marca dos medicamentos (mais conhecidos pelos utentes) e a perceber quais eram os medicamentos mais vendidos na farmácia.

1.3 Equipa e Integração

A equipa técnica da Farmácia Estádio é constituída por 5 farmacêuticos, 3 técnicas, 1 caixeiro, 1 nutricionista e 1 podologista que seguem fielmente o lema da farmácia: “Servir com proximidade, profissionalismo e ética todos os utentes, fazendo do conselho a sua maior diferenciação”. Toda a equipa é extremamente amável, proativa, prestável, profissional e qualificada, primando sempre pelo bem-estar e satisfação dos utentes. Cada elemento da equipa possui funções e responsabilidades definidas que garantem o bom funcionamento e a organização da farmácia. A equipa criou sempre um ambiente familiar e acolhedor, desde o início do estágio, sendo este imprescindível para o meu desempenho e desenvolvimento, tanto profissional como pessoal. Os colegas demonstraram-se sempre prestáveis e disponíveis para esclarecer as minhas dúvidas e explicar-me tópicos pouco abordados no MIF ou esquecidos. Além disso, as trocas de opiniões e dicas também foram relevantes para melhorar a minha postura e aperfeiçoar as minhas competências. Ao longo do tempo, a confiança da equipa no meu trabalho foi aumentando e, conseqüentemente, comecei a desempenhar as várias funções de forma autónoma. Esta autonomia permitiu-me desenvolver a capacidade de resolução de problemas e aumentar o meu sentido de responsabilidade.

1.4 Serviços prestados

De acordo com o Decreto-Lei n.º 307/2007, as farmácias podem prestar serviços farmacêuticos que promovam a saúde e o bem-estar dos utentes.^[2] A Farmácia Estágio oferece uma panóplia de serviços, tais como: determinação de parâmetros bioquímicos (colesterol total, glicémia, triglicéridos); medição da pressão arterial e temperatura corporal; administração de medicamentos injetáveis e vacinas; consultas de nutrição; determinação do Índice de Massa Corporal (IMC); consultas de podologia; preparações de medicamentos manipulados; preparação individual da medicação (PIM); entregas ao domicílio; dispensa de medicamentos a instituições; testes rápidos de Antígeno; etc. Estes serviços são realizados segundo as boas práticas exigidas em espaços destinadas para o efeito. Durante o estágio, auxiliiei a equipa na determinação de parâmetros bioquímicos e na medição da pressão arterial. No entanto, antes de começar a prestar estes serviços, assisti a uma formação dada pelo Dr. Luís Cavaleiro, que nos explicou os princípios e o modo de funcionamento dos equipamentos, relembrou-nos conceitos mencionados durante o curso (como por exemplo a interpretação dos resultados obtidos, as medidas a aconselhar, etc.), deu-nos dicas essenciais para a realização das medições e referiu os procedimentos a seguir antes e após a realização das medições. Esta formação foi fundamental pois permitiu-me aperfeiçoar e consolidar os meus conhecimentos e melhorar a abordagem aos utentes. Considero os serviços prestados na farmácia como um ponto positivo porque, com a crescente evolução da sociedade, estes realçam o impacto positivo da profissão farmacêutica na população e reforçam a ideia de que os farmacêuticos têm mais competências, para além da dispensa de medicamentos.

1.5 Aplicação dos conhecimentos adquiridos

O plano de estudo do MICF engloba uma diversidade de unidades curriculares que garantem a transmissão de conhecimentos relacionados com as diferentes vertentes da área farmacêutica e da saúde. Os conhecimentos fornecidos são essenciais para o desempenho consciente e correto do exercício da profissão farmacêutica. O estágio curricular permitiu-me consolidar e colocar em prática os conhecimentos teóricos adquiridos durante o meu percurso académico. Gostaria de destacar os conhecimentos adquiridos em Farmacologia e Intervenção Farmacêutica. Através destas unidades curriculares, consegui interpretar as prescrições médicas, associar os fármacos a possíveis indicações terapêuticas, esclarecer eventuais dúvidas dos utentes e aconselhar Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), medidas não farmacológicas e outros PVL. No entanto, considero que o plano de estágios deveria incluir uma unidade curricular adicional que reforçasse e fornecesse mais

informações sobre o aconselhamento de MNSRM e outros produtos de saúde. Porque, na minha opinião, essas foram as áreas onde me senti mais insegura durante o estágio. Além disso, para a realização dos serviços prestados na farmácia, como por exemplo a medição dos níveis de glicemia, as bases fornecidas na faculdade foram cruciais para a interpretação dos resultados obtidos e posterior aconselhamento.

1.6 Valormed e Programa de Recolha de Seringas

Segundo as normas Deontológicas, “O Farmacêutico deve contribuir para a salvaguarda de um ambiente sadio e ecologicamente equilibrado”.^[3] Neste sentido, surgiu a Valormed, uma sociedade sem fins lucrativos responsável pela gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de validade.^[4] O farmacêutico comunitário tem um papel importante na sensibilização da população para práticas ambientais seguras que protejam o meio ambiente. Assim, durante o estágio apercebi-me que a maioria dos utentes participa ativamente neste projeto, sendo que algumas pessoas só entravam na farmácia para colocar os medicamentos no devido contentor. Isto demonstra o trabalho positivo da equipa na consciencialização dos seus utentes para os problemas ambientais inerentes aos resíduos dos medicamentos e produtos de saúde.

Além disso, a Farmácia Estádio participa ativamente no programa de Troca de seringas, que consiste na troca de seringas usadas, especialmente por utilizadores de drogas injetáveis, por novas seringas esterilizadas. Este projeto tem por objetivo evitar a transmissão de doenças (como a infeção VIH/SIDA) e promover a segurança ecológica ao reduzir a exposição ambiental a estes materiais potencialmente tóxicos.

De uma forma global, considerei estes dois programas como ponto positivo porque permitiu-me cumprir alguns dos principais deveres de um farmacêutico, ou seja, garantir o bem-estar dos utentes e participar ativamente na conservação de um meio ambiente mais sustentável, saudável e limpo.

2. Pontos Fracos

2.1 Ausência de alguns Medicamentos/Produtos

O stock dos diferentes produtos existentes na farmácia deve estar adequadamente otimizado, de forma a satisfazer as necessidades diárias dos utentes que frequentam a farmácia. Todavia, a diversidade de utentes, medicamentos e PVL, pode dificultar a obtenção de um stock otimizado que responda às necessidades do dia-a-dia. Portanto, de vez em quando, no momento do atendimento, a farmácia não dispõe de certos medicamentos/produtos

solicitados. Caso seja conveniente para o utente, uma encomenda instantânea é imediatamente realizada, se possível, para obtermos os produtos em falta com a maior brevidade. A falta de *stock* conduz a duas situações: ou os utentes regressam posteriormente à farmácia ou optam por se deslocar a outras farmácias. Ambas as situações são desconfortáveis tanto para a equipa como para os utentes, que por vezes reclamam da falta dos produtos. Por outro lado, a farmácia estúdio possui um elevado número de utentes de passagem, que se deslocam a mesma após a realização de consultas em clínicas nas redondezas. A falta de produtos para este nicho de mercado provoca perdas financeiras, uma vez que estes, na maioria das vezes, optam por se deslocar a outras farmácias.

A meu ver, a falta de *stock* foi um ponto negativo porque alguns utentes pensaram que a ausência dos produtos se devia à minha pouca experiência e não há eventual inexistência dos mesmos. Isto tornou alguns atendimentos mais complicados e gerou alguma desconfiança por parte de certos utentes.

2.2 Erros de stock

Os erros de *stocks* podem ocorrer em várias situações, tal como na receção de encomendas, devoluções de produtos e atendimento ao público. Algumas vezes, durante o atendimento ou a organização dos produtos, deparei-me com os mesmo. Sempre que esta situação acontecia, o produto em causa, o *stock* real e o *stock* informático eram anotados no papel, destinado para o efeito, sendo posteriormente corrigido. No entanto, aquando o atendimento, esta situação tornava-se incomoda tanto para o utente como para a mim, uma vez que, após o tempo desperdiçado na procura, era complicado explicar ao utente que afinal o produto solicitado não estava presente na farmácia. Tal como no ponto anterior, esta situação gerou desconfiança e descontentamento por parte dos utentes em relação ao meu atendimento, sendo esta desconfiança agravada pelo facto de ser estagiária.

2.3 Tempo de estágio

No âmbito da Unidade Curricular Estágio, tive a possibilidade de estagiar em duas áreas do setor farmacêutico. Contudo, esta oportunidade teve como ponto negativo a diminuição do número de horas de estágio em farmácia comunitária. Apesar de apreensiva no início do estágio, considero que, com o passar do tempo, fui adquirindo autonomia e confiança no meu trabalho. Todavia, senti que terminei o estágio no momento em que estava a entrar no ritmo de trabalho e a aperfeiçoar/desenvolver as minhas competências. Deste modo, e atendendo ao facto de o plano de estudos incluir apenas um estágio obrigatório, considero que a existência de, pelo menos, mais um estágio curricular ao longo do percurso académico poderia

melhor a preparação dos estudantes para a entrada no mercado de trabalho e permitiria uma melhor interligação entre a componente prático e o conhecimento técnico-científico.

3 Oportunidades

3.1 Formações

Como referido anteriormente, a atualização constante dos conhecimentos técnico-científicos é fundamental para o correto exercício da profissão farmacêutica. Deste modo, os farmacêuticos participam constantemente em formações fornecidas pela indústria farmacêutica e por delegados de informação de saúde. No decorrer do estágio, tive a oportunidade de assistir a diversas formações sobre diferentes PVL. Estas formações foram essenciais para conhecer os diferentes produtos de saúde presentes na farmácia, as suas indicações, contraindicações e condições específicas de aconselhamento, consolidar os conhecimentos adquiridos durante o meu percurso académico e permitiu-me melhorar o aconselhamento em diferentes vertentes de intervenção farmacêutica.

3.2 Preparação Individual da Medicação (PIM)

Como mencionado, um dos serviços prestados na Farmácia Estádio é a PIM. Ao longo do estágio, tive a oportunidade de auxiliar os colegas neste serviço essencial para a população mais idosa. A PIM consiste na organização de formas farmacêuticas sólidas de acordo com a posologia e o plano terapêutico prescrito num dispositivo específico, com várias repartições, adequadamente selado na farmácia. Posteriormente, toda a informação necessária é fornecida oralmente e sob a forma escrita ou de pictogramas.^[5] Na farmácia Estádio, a PIM pode ser realizada de duas formas, isto é, manualmente ou com auxílio de uma Máquina de PIM's. Normalmente, a preparação é feita automaticamente com o auxílio da máquina de PIM's, uma vez que diminui o número de erros, torna o processo mais rápido, assegura a sua rastreabilidade, entre outros fatores. Findo o processo, obtêm-se um rolo com várias saquetas, onde cada saqueta inclui, para além da identificação da medicação que contém, a identificação do doente e a altura da toma. Este procedimento é realizado diariamente na preparação da medicação para as instituições que colaboram com a farmácia. Para além disso, a preparação pode ainda ser efetuada manualmente em suportes específicos divididos em Pequeno-Almoço, Almoço Jantar e Deitar. Considero este ponto como uma oportunidade, uma vez que me permitiu realizar uma atividade diferente e que sempre me interessou. Além do mais, ajudei uma fração da população que necessita de cuidados farmacêuticos adicionais.

3.3 Diversidade de Produtos

A Farmácia Estádio apresenta uma elevada diversidade de medicamentos, dispositivos médicos e produtos de saúde. Por um lado, este fator é positivo para a farmácia pois atrai novos utentes e garante a existência de várias opções de escolha, tendo em conta as preferências do utente. Por outro lado, como estagiária, considero este ponto como uma oportunidade. A grande diversidade de produtos existente na farmácia, proporcionou-me o contato com produtos de diferentes áreas de intervenção farmacêutica, desde produtos veterinários a dermocosméticos. Além do mais, com o auxílio da equipa, adquiri novos conhecimentos sobre os mesmos e, deste modo, fui aperfeiçoando os meus atendimentos e percebendo quais os melhores produtos a aconselhar tendo em conta o utente, as suas preocupações e preferências.

4. Ameaças

4.1 Clientes Habituais

Os clientes habituais e fidelizados são uma componente extremamente importante para o funcionamento da farmácia. Normalmente, existe uma relação mais próxima entre estes utentes e a equipa da farmácia, o que permite uma melhor comunicação e à vontade por parte do utente e o reconhecimento das complicações de saúde e medicação habitual por parte da equipa de trabalho. Contudo, para os estagiários, os utentes habituais podem ser uma ameaça. Por vezes, certos utentes recusaram-se a ser atendidos por mim, preferindo o atendimento por parte de uma pessoa da equipa. Na minha opinião, isto deve-se à falta de confiança nos conhecimentos e competências dos estagiários e ao facto de estes quererem ser atendidos pela pessoa que habitualmente os aborda.

4.2 Lacunas na Formação Académica

Apesar da Faculdade de Farmácia proporcionar um ensino complexo e multidisciplinar, este é essencialmente teórico e a aplicabilidade dos conhecimentos adquiridos não é imediata. Este facto resulta em pequenas lacunas e receios que se fazem sentir durante o estágio. Primeiramente, a falta de contacto com o sistema informático da farmácia. Embora o programa seja mencionado nas aulas, devido à situação pandémica, as aulas práticas relacionadas com o mesmo foram escassas. Assim, o primeiro contacto que tive com o programa foi no estágio, o que exigiu um esforço e tempo adicional para explorar e entender as diferentes funcionalidades. Todavia, a equipa mostrou-se sempre disponível e acessível para responder a todas as questões. Por outro lado, certas unidades curriculares ficaram aquém do esperado,

dificultando assim o aconselhamento de PVL. Uma delas foi a unidade curricular de Preparações de Uso veterinário, pois os conteúdos lecionados foram insuficientes e não corresponderam às necessidades diárias de uma farmácia. Além disso, os aconselhamentos em dermocosmética também foram um desafio. Apesar da unidade curricular de dermocosmética abordar um vasto leque de produtos e situações, a aplicação dos conhecimentos na prática torna-se complicada, tornando-se difícil aconselhar os mesmos e esclarecer as dúvidas dos utentes. Por último, durante o MICF, poucas foram as informações fornecidas sobre os produtos homeopáticos. Neste sentido, tornou-se complicado responder às dúvidas dos doentes, indicar o melhor produto e a forma de administração e alertar para potenciais efeitos secundários. Contudo, com o apoio da equipa, fui esclarecendo as minhas dúvidas e colmatando algumas das lacunas.

4.3 Nomes comerciais

Durante o MICF, ensinaram-me o nome das diferentes moléculas disponíveis no mercado através da Denominação Comum Internacional (DCI). Todavia, em certas unidades curriculares, houve uma tentativa de associação dos DCI com os respetivos nomes de marcas, sem grande sucesso, sendo o meu conhecimento sobre os nomes de marcas escasso. No dia-a-dia farmacêutico, uma fração significativa de doentes que preferem os medicamentos originais, reconhece o nome dos mesmo pelo o nome de marca, o que se tornou um desafio diário. Inicialmente, esse fator atrasou o atendimento, contudo não o impediu, uma vez que com o auxílio do Sifarma® consegui associar o nome de marca com o respetivo princípio ativo. Devido à diversidade de medicamentos originais, a associação dos DCI com os nomes comerciais é um processo gradual que exige um contacto diário com os mesmos.

Casos Clínicos

Caso Clínicos I: Uma senhora de meia idade dirigiu-se à farmácia com o objetivo de comprar um produto de uso veterinário para o seu gato. Após questionar qual era o problema do seu patudo, a senhora referiu que este estava com bolas de pêlo. Deste modo, aconselhei a utilização da pasta de malte e, tendo em conta que o seu gato era adulto, a porção recomendada foi de 4 cm, duas vezes ao dia, durante 3 dias. Esta pode ser administrada diretamente por via oral ou colocada na pata do gato, uma vez que este, através do seu instinto natural, vai acabar por lamber a mesma e consumir o produto. A pasta de malte é composta por malte (ligeiro efeito laxante que facilita a eliminação dos pêlos e regula a função intestinal), ácidos gordos omega-3 e omega-6 (regulam o metabolismo e tornam o pêlo forte e brilhante) e taurina. Além disso, aconselhei a senhora a escovar diariamente o seu animal de forma a

evitar a acumulação de pêlos. No caso de agravamento da sintomatologia, alertei a senhora a consultar o seu veterinário.^[6]

Caso Clínicos 2: Um jovem desloca-se à farmácia e solicita um produto para “dormir melhor”. Após realizar algumas perguntas ao utente, percebi que este tinha tanto dificuldades em adormecer como despertares noturnos. Assim, cedi-lhe o Valdispert[®] Noite Total, que devido à sua formulação tem uma ação dupla. Isto é, enquanto que a presença de melatonina induz o sono, o extrato de papoila da Califórnia ajuda a diminuir os despertares noturnos. Quanto à posologia, indiquei a toma de uma cápsula por dia, cerca de 30 minutos antes de deitar. Adicionalmente, aconselhei o jovem a evitar o consumo de café depois da hora de almoço, fazer refeições ligeiras ao jantar e evitar o contacto com ecrãs luminosos (computadores, televisão, etc.) cerca de uma hora antes de deitar.

Caso Clínicos 3: Uma senhora com cerca de 35 anos dirige-se à farmácia referindo que no fim de semana vai viajar com a família para o sul do país e queria algo para os enjoos. Esta menciona ainda que quer um produto que tanto ela como o seu filho de cinco anos possam tomar. Tendo em conta o pedido da utente, aconselhei o Vomidrine[®]. O Vomidrine[®] tem como princípio ativo o dimenidrinato, um anti-histamínico H₁, com propriedades sedativas, efeito anticolinérgico, que previne e trata os enjoos em movimento, e efeitos adrenolíticos periféricos capazes de restabelecer o estado hemodinâmico. Quanto à posologia, o menino deve tomar cerca de ¼ a ½ de comprimido 2 a 3 vezes por dia, enquanto a senhora pode tomar 1 a 2 comprimidos até 3 a 4 vezes ao dia, sendo a primeira dose administrada cerca de 30 a 60 minutos antes da viagem.^[7] Após verificar a constituição do medicamento, a senhora solicita algo “mais natural”. Neste sentido, aconselhei a toma de Antimetil[®], um suplemento alimentar composto apenas por gengibre, com propriedades antieméticas devido ao seu composto ativo gingerol. Além disso, este produto apresenta um rápido início de ação, não provoca sonolência e pode ser administrado em grávidas e mulheres a amamentar. Em relação à sua posologia, crianças com mais de 3 anos podem tomar 1 comprimido 1 a 2 vezes ao dia, ao passo que, os adultos podem tomar 2 comprimidos 1 a 4 vezes por dia.^[8] Assim sendo, a senhora acabou por levar o Antimetil[®].

Caso Clínicos 4: Uma jovem com cerca de 30 anos dirige-se à farmácia para solicitar a pílula do dia seguinte, referindo que teve uma relação sexual desprotegida. Na tentativa de compreender se a toma do medicamento era necessária, realizei algumas perguntas, tais como: Quando ocorreu a relação sexual desprotegida? Usa algum método contraceptivo? Quando foi

a sua última menstruação? Neste sentido, a utente referiu que a relação sexual desprotegida tinha ocorrido na noite anterior, que tomava a pílula todos os dias à mesma hora e que estava no seu último dia de menstruação. De forma a tranquilizar a utente, expliquei-lhe sucintamente o ciclo menstrual, garantindo-lhe que a probabilidade de engravidar na fase do ciclo em que se encontrava era nula. Assim, não houve a necessidade de dispensar a pílula do dia seguinte. Além do mais, alertei a utente para o risco aumentado de contração de doenças sexualmente transmissíveis devido à prática de relações sexuais desprotegidas (sem preservativo).

Caso Clínicos 5: Um jovem, com cerca de 20 anos, dirige-se a farmácia referindo que nos últimos dias tem sentido um elevado cansaço muscular acompanhado do aparecimento de câibras. Atendendo à gama de produtos existentes na farmácia, recomendei o uso de Magnesium-K[®] active. Este suplemento alimentar apresenta na sua composição magnésio, potássio, vitamina B1, B6 e C. Esta associação de compostos contribui para o normal funcionamento muscular, normaliza o metabolismo energético e regula o funcionamento do sistema nervoso. A dose recomendada é 1 comprimido após uma das refeições, assim aconselhei a toma do mesmo após o pequeno-almoço de forma a combater a fadiga muscular ao longo do dia. De seguida, alertei para a dose diária recomendada (1 comprimido efervescente por dia) e referi que o produto deve ser administrado até as câibras desaparecerem ou durante mais ou menos 2 meses.^[9]

Conclusão

Ao longo do estágio vivenciei a realidade profissional de um farmacêutico comunitário, presenciando tanto momentos positivos como negativos. Esta última etapa do meu percurso académico permitiu-me consolidar e colocar em prática todos conhecimentos teóricos adquiridos durante os cinco anos de MICEF. Sem dúvida alguma, o estágio curricular foi uma experiência incrível e enriquecedora, muito graças a maravilhosa equipa com quem colaborei. Assim, tive a oportunidade conhecer integralmente o funcionamento de uma farmácia comunitária através da realização das mais diversas atividades relacionadas tanto com os medicamentos como com os utentes. O atendimento ao público, particularmente o aconselhamento, foi a tarefa onde me senti mais desconfortável e insegura devido, principalmente à falta de confiança e ao receio de erros. No entanto, toda a equipa me incentivou, auxiliou e esclareceu as minhas dúvidas. Sendo que, no final do estágio, já estava mais autónoma e com maior capacidade de resolução de problemas. Para além disso, o zelo pela excelência dos serviços prestados é um dos maiores ensinamentos que levo da Farmácia

Estádio, que sempre me alertou para a disponibilidade, responsabilidade, rigor e qualidade que a profissão exige.

Além disso, através desta jornada, apercebi-me, ainda mais, do papel vital que a farmácia comunitária tem para a população em geral. Atualmente, a função do farmacêutico comunitária está muito para além da dispensa de medicamentos, exercendo também atividades de promoção de saúde. Assim, devido à complexa formação académica e ao reconhecimento das limitações da profissão, a execução de novos serviços, tais como o acompanhamento farmacoterapêutico e a revisão da medicação, são o futuro da profissão farmacêutica. Além disso, os farmacêuticos são também os profissionais de saúde mais próximos da população, sendo, por vezes, para além de farmacêuticos, psicólogos, amigos e companheiros, especialmente para a população mais envelhecida.

Por fim, um agradecimento especial à Equipa da Farmácia Estádio, que ao longo deste período, demonstrou-se sempre prestável e criou um ambiente incrível e propício para o desenvolvimento das minhas capacidades e para a troca de experiências e sabedoria que me permitiu crescer pessoalmente e profissionalmente. Deixo Coimbra com uma enorme bagagem de conhecimento e preparada para entrar no mercado de trabalho.

Referências Bibliográficas

- [1] Ordem dos Farmacêuticos - **Normas Geral sobre o Farmaceutico e o pessoal de apoio** - 2 (2015) 1–5. [Acedido a 2 de agosto de 2022] Disponível na *Internet*: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/servicos/qualidade/referenciais-da-qualidade/farmacia-comunitaria/>
- [2] Portaria n.º 1429/2007 de 2 de novembro. Diário da República n.º 211/2007 - I Série. Ministério da Saúde. [Acedida a 22 de agosto de 2022]. Disponível na *Internet*: <https://dre.pt/dre/detalhe/portaria/1429-2007-629418>
- [3] Regulamento n.º1015/2021 - **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos** - Diário da República n.º 244/2021. 2.º Série. [Acedido a 23 de agosto de 2022]. Disponível na *Internet*: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/0014300159_469595878620679aa0a805.pdf
- [4] Portugal. Valormed - **VALORMED-Quem somos** - Algés: Valormed, 1999. [Acedido a 25 de agosto de 2022] Disponível na *Internet*: <https://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>
- [5] Ordem dos Farmacêuticos. - **Preparação Individualizada de Medicação.**- 30 (2018) 1-21. [Acedida a 27 de agosto de 2022] Disponível na *Internet*: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/nova-norma-geral-sobre-preparacao-individualizada-da-medicacao/>
- [6] Portugal. Patta. - **Pasta de Malte- Patta.**- Lisboa: Patta- Saúde Animal, 2021. [Acedido a 28 de agosto de 2022] Disponível na *Internet*: <https://www.patta.pt/>
- [7] INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento: Vomidrine 50 mg comprimidos** - (2009) 1-6 [Acedido a 29 de agosto de 2022] Disponível na *Internet*: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
- [8] Portugal. Tilman. **Antimetil.** Lisboa: Tilman. [Acedido a 29 de agosto de 2022] Disponível na *Internet*: <https://tilmanportugal.com.pt/antimetil/>
- [9] Magnesiumok. **Magnesium-K Active.** [Acedido a 29 de agosto de 2022] Disponível na *Internet*: <https://magnesiumok.pt/magnesium-kactive/>

PARTE III

Monografia

“Doenças Inflamatórias Intestinais: Da terapêutica Farmacológica à
Terapêutica não Farmacológica”

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Classificação de Montreal.

Tabela 2 - Localização da DCr e sintomatologia associada.

Tabela 3 - Classificação da CoU consoante a extensão da inflamação ao nível intestinal.

Tabela 4 - Critérios Truelove e Witts para a colite ulcerosa.

Tabela 5 - Anti-TNF α presentes no mercado e respetivas características.

Índice de Figuras

Figura 1 - Fatores de risco responsáveis pelo desenvolvimento das DII.

Figura 2 - Abordagens terapêuticas para o tratamento das DII, *step-up* e *top-down*.

Anexo

Anexo I - Diferenças entre a DCr e a CoU.

Resumo

Nos últimos anos tem-se observado um aumento crescente da prevalência e incidência das Doenças Inflamatórias Intestinais (DII). As DII são um conjunto de doenças inflamatórias, incuráveis, crônicas e idiopáticas que afetam o trato gastrointestinal. Atualmente existem diversas opções terapêuticas, tanto farmacológicas como não farmacológicas, cujo principal objetivo consiste no controlo da inflamação, cicatrização da mucosa, diminuição das hospitalizações e cirurgias e melhoria da qualidade de vida dos doentes. Em termos farmacológicos, as diretrizes recomendam a utilização de aminossalicilatos, corticosteróides, imunossuppressores e agentes biológicos. No que concerne à terapêutica não farmacológica, a evidência que apoia o seu uso é ainda escassa. No entanto, inúmeras estratégias complementares, tais como consumo de suplementos alimentares, alterações na alimentação, atividade física, modificação da microbiota e estratégias psicológicas parecem ser benéficas no combate destas doenças.

Palavras-Chave: Doenças Inflamatórias Intestinais; Colite Ulcerosa; Doença de Crohn; Fatores de Risco; Microbiota Intestinal; Manifestações Extra-intestinais; Terapêutica Farmacológica; Terapêutica não Farmacológica.

Abstract

In recent years there has been an increase in the prevalence and incidence of Inflammatory Bowel Diseases (IBD). IBD are a group of inflammatory, incurable, chronic and idiopathic diseases that affect the gastrointestinal tract. Nowadays, there are several therapeutic options, both pharmacological and non-pharmacological, whose main objective is to control inflammation, mucosal healing, decrease hospitalizations and surgeries and improve the quality of life of patients. In pharmacological terms, the guidelines recommend the use of aminosalicylates, corticosteroids, immunosuppressants and biological agents. Regarding non-pharmacological therapy, the evidence supporting its use is still scarce. However, numerous complementary strategies, such as food supplements, psychological strategies, changes in diet, physical activity and microbiota modification, appear to be beneficial in combating these diseases.

Keywords: Inflammatory Bowel Diseases; Ulcerative Colitis; Crohn's disease; Risk factors; Intestinal Microbiota; Extra-intestinal Manifestations; Pharmacological Therapy; Non-Pharmacological Therapy.

Lista de Siglas e Abreviaturas:

5- ASA	5- Aminossalicílico
6- MP	6-Mercaptopurina
6-TGN	Nucleótido 6-tioguanina
AGCC	Ácidos Gordos de Cadeia Curta
AINES	Anti-inflamatórios não Esteróides
AP-I	Proteína Ativadora
ASA	Aminossalicilatos
ATGI6LI	Proteína I6 ligada à Autofagia I
CB	Canabinóides
CBRI	Recetor Canabinóide I
CBR2	Recetor Canabinóide 2
CoU	Colite Ulcerosa
CsA	Ciclosporina A
DCr	Doença de Crohn
DEHC	Dieta Específica de Hidratos de Carbono
DHA	Ácido Decosaenoico
DII	Doenças Inflamatórias Intestinais
ECCO	Sigla inglesa de European Crohn’s and Colitis Organization
EcN	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917
FDA	Sigla inglesa de Food and Drug Administration fermentáveis
FODMAPs	Sigla inglesa de oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis
GWAS	Estudos de Associação do Genoma Completo
HC	Hidratos de Carbono
IBD-AID	Sigla inglesa de Dieta Anti-inflamatória para as Doenças Inflamatórias
IL	Interleucinas
IL 23R	Recetor da Interleucina 23 Intestinais
IRGM	Sigla inglesa de Immunity Related GTPase M
MDP	Recetor Muranil do Dipeptídeo Bacteriano
MEIs	Manifestações Extra-intestinais
MeSH	Sigla inglesa de Medical Subject Heading
NEE	Nutrição Elementar Exclusiva

NEP	Nutrição Enteral Parcial
NOD2	Domínio de Oligomerização de Nucleótidos 2
PAM	Padrão Alimentar Mediterrâneo
PPAR-γ	Sigla em inglês de Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gama
RRPs	Recetores de Reconhecimento Padrões
SEC	Sistema Endocanabinóide
SNPs	Polimorfismo de Nucleótido Único
SNS	Sistema Nervoso Central
TGF-β	Fator de Transformação de Crescimento beta
TGI	Trato Gastrointestinal
Th₁	Células T Auxiliares do tipo 1
Th₂	Células T Auxiliares do tipo 2
TLR	Recetor do tipo Toll
TMF	Transplante de Microbiota Fecal
TNF	Terapêutica não farmacológica
Treg	Células T reguladoras

Introdução

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) englobam um conjunto de doenças inflamatórias crônicas, idiopáticas e sem cura, marcadas por períodos de crise alternados por períodos de remissão. Estas afetam o trato gastrointestinal (TGI), particularmente o intestino, e incluem duas patologias distintas, a Doença de Crohn (DCr) e a Colite Ulcerosa (CoU), com características clínicas e histológicas diferentes.^[1-6] Enquanto que a DCr causa inflamação transmural, que pode danificar qualquer segmento do TGI, a CoU origina uma inflamação da mucosa intestinal e encontra-se autolimitada ao cólon. Para além dos sintomas gastrointestinais, que incluem episódios de diarreia, dor abdominal, fezes sanguinolentas e perda de peso, ambas as patologias causam manifestações extraintestinais, principalmente nos olhos, nas articulações e na pele.^{[1][2]} Além do mais, doentes com esta patologia têm um risco aumentado de hospitalizações e cirurgias.^[3]

Em virtude da crescente incidência e prevalência, não só nos países desenvolvidos e altamente industrializados, como também nos países em vias de desenvolvimento com crescimento exponencial da indústria, as DII foram consideradas o distúrbio gastrointestinal mais prevalente no início do século XXI.^{[4][5][2]} Atualmente, a etiologia das DII ainda não se encontra completamente conhecida, no entanto os principais fatores desencadeadores parecem estar identificados. Estudos evidenciaram que fatores genéticos, ambientais e relacionados com a microbiota e sistema imune do hospedeiro estão associados ao desenvolvimento das DII. Ou seja, parece existir uma predisposição genética que conduz a uma resposta imunológica defeituosa contra a microbiota intestinal provocando inflamação e destruição funcional e morfológica do intestino.^{[2][5][6][7]}

As DII são facilmente confundidas com outras doenças gastrointestinais, assim torna-se essencial um correto diagnóstico para posteriormente definir o plano terapêutico mais adequado. Como referido anteriormente, não existem ainda propostas terapêuticas que levem a cura completa destas patologias. Todavia, a combinação de abordagens farmacológicas com terapias não farmacológicas possibilita o controlo da inflamação, potencia a cicatrização da mucosa intestinal, melhora a sintomatologia e a qualidade de vida e diminui o número de hospitalizações e cirurgias. A farmacoterapia recomendada varia consoante diversos fatores, tais como idade, localização e fenótipo da doença, gravidade, opinião do doente, complicações presentes e o custo da terapêutica. Segundo as orientações da *European Crohn's and Colitis Organization* (ECCO), as opções terapêuticas aconselhadas para diminuir a inflamação intestinal e controlar a sintomatologia são os aminossalicilatos, corticosteróides, imunossuppressores e agentes biológicos. Assim, consoante o prognóstico do doente, os clínicos sugerem o uso

destes fármacos de acordo com uma abordagem *step-up* ou *top-down*. Além disso, alguns doentes beneficiam da associação de diferentes classes farmacológicas com vista na obtenção de um rápido início de ação e aumento do período de remissão.^{[3][8][9][10]} Nos últimos anos, as terapêuticas não farmacológicas (TNF) têm conquistado cada vez mais doentes em virtude da falta de eficácia e dos efeitos adversos associados à terapêutica farmacológica. Apesar disso, os clínicos carecem de orientações específicas para aconselhar os doentes acerca destas novas abordagens, uma vez que os estudos disponíveis têm várias limitações. Contudo, a utilização de suplementos alimentares, o uso de modificadores da microbiota intestinal, as estratégias psicológicas e alimentares e a prática de exercício físico parecem alterar o curso da doença e melhorar a qualidade de vida e saúde dos doentes.^{[1][12]}

Em virtude da complexidade das DII, uma equipa multidisciplinar é essencial para garantir o sucesso das terapêuticas instituídas e melhorar a qualidade de vida dos doentes. O farmacêutico, como agente de primeira linha, detém um papel fulcral no auxílio e correto aconselhamento dos doentes com esta patologia.

Método de Pesquisa

Para a realização do presente trabalho, utilizei os motores de busca Pubmed, Web Science e Google Scholar para identificar artigos científicos relevantes sobre as doenças inflamatórias intestinais, fatores de risco associados, terapêutica farmacológica e terapêutica não farmacológica. A pesquisa foi efetuada entre janeiro de 2022 e agosto de 2022. Numa fase inicial, utilizei os termos Medical Subject Heading (MeSH) "Inflammatory Bowel disease", "Crohn 's Disease" e "ulcerative colitis" em pesquisas independentes. Posteriormente, através do operador booleano "AND" , combinei o termo "Inflammatory Bowel Disease" com os seguintes MeSH: "Pathophysiology"; "Risk factors"; "Gut microbiota"; "Extraintestinal Manifestations"; "Guidelines"; "Pharmacological Treatment"; "Treatment"; "Non-pharmacological Treatment"; "Nutritional support"; "Food Supplements"; "Cannabinoids"; "Vitamins"; "Vitamin D"; "Minerals"; "Probiotics"; "Fecal Microbiota transplantation"; "Phytochemicals"; "Bacteriophages"; Os filtros aplicados foram "10 years", "Review", "Meta-Analysis", "Systematic Review" e "Books and Documents". Para além disso, procurei na lista de referências bibliográficas dos artigos científicos incluídos potenciais fontes pertinentes para o tema. Paralelamente recorri a base de dados Google para aceder aos websites da Direção Geral de Saúde, Sociedade Portuguesa de Gastroenterologia, "World Health Organization", "European Crohn's and Colitis Organization" e Infarmed. Por fim, neste mesmo motor de buscar, pesquisei em português “Papel do Farmacêutico e Doenças Inflamatórias Intestinais”.

I. Doenças Inflamatórias Intestinais

Nos últimos anos, observou-se um aumento global das DII com aproximadamente 3,6 milhões de pessoas afetadas. De forma a analisar a evolução desta patologia foram e são utilizadas medidas de ocorrência, tais como a incidência e a prevalência. A incidência é o número de novos casos, numa população específica, ocorridos durante um determinado período de tempo e a prevalência indica o número de casos existentes numa população definida, durante um dado período de tempo. Assim, ao longo do século passado, verificou-se um aumento exponencial da incidência das DII nos países ocidentais, como a Europa, América do Norte e Nova Zelândia, principalmente entre a população com ascendência europeia, de etnia caucasiana e judaica. Todavia, nos países orientais, as DII eram consideradas uma doença rara.^{[2][5-7][13]} Estas diferentes taxas de incidência eram explicadas pelas discrepâncias nas exposições ambientais, predisposição genética e pelos fatores socioeconómicos.^[6] No início do século XXI, ocorreu uma mudança de paradigma resultante do incremento da incidência nos países em desenvolvimento recém-industrializados e da estabilização ou decréscimo da mesma nos países ocidentais.^{[2][5-7][13]}

Para além da área geográfica, a incidência também varia consoante a etnia, o sexo e a idade. Tanto nos países ocidentais como nos países orientais, as DII afetam principalmente a faixa etária dos 20 aos 30 anos. Apesar disso, a CoU apresenta um posterior pico de incidência após os 60 anos. Relativamente ao sexo, nos países ocidentais a distribuição de CoU parece independente do género. Porém, o mesmo não se verifica na DCr, onde a incidência é superior no sexo feminino.^{[6][14]}

Em consequência da natureza crónica, começo precoce, ausência de cura e taxa de mortalidade baixa, a prevalência das DII continua a aumentar nos países ocidentais, mesmo com a estabilização da taxa de incidência.^{[13][14][15]} No século XXI, aproximadamente 0,5% da população ocidental estava afetada com uma das patologias.^[13] Na Ásia, a prevalência é reduzida, apesar da crescente incidência. No entanto, a crescente urbanização e industrialização dos países orientais, acompanhada da elevada densidade populacional, irá conduzir a uma subida significativa da prevalência nos próximos anos.^{[13][15]}

De uma forma geral, as DII são um conjunto de doenças inflamatórias crónicas e idiopáticas que afeta o TGI. Estas compreendem duas patologias distintas, DCr e a CoU, com diferentes características clínicas e histológicas. Contudo, ambas se caracterizam por episódios de inflamação alternados por períodos de remissão.^{[1-6][15]}

I.1. Doença de Crohn

A DCr consiste numa doença inflamatória crónica transmural caracterizada pelo aparecimento de lesões descontínuas que podem afetar qualquer porção do TGI, desde a boca até ao ânus.^{[4][16-18]} Em virtude do quadro progressivo destas patologias, os doentes também desenvolvem complicações extraintestinais sistémicas que em conjunto com as complicações intestinais, comprometem a sua qualidade de vida e aumentam o risco de hospitalizações e cirurgias a longo prazo.^[16]

A tipificação da DCr baseia-se em três parâmetros: a idade de diagnóstico, o fenótipo e a localização da doença. Em relação ao fenótipo, a doença subdivide-se em inflamatória, estenosante e penetrante. Ao longo do curso da doença, os doentes normalmente progridem de um fenótipo inflamatório, identificado por inflamação no TGI sem complicações intestinais severas, para um fenótipo penetrante ou estenosante devido aos ciclos contínuos de inflamação.^{[17][18]} Na DCr penetrante, a inflamação transmural repetida leva à formação de fístulas entre o intestino e os órgãos vizinhos, tais como a bexiga e outras regiões do intestino. Para além das fístulas, pode ocorrer ainda o desenvolvimento de abscessos intra-abdominais. A progressão para um padrão estenosante origina a formação de estenoses e estreitamento luminal ao longo do TGI com aparecimento de sintomas como dor abdominal, náuseas e vômitos, sendo a cirurgia a única forma de reverter esta condição.^{[4][17]} Para além dos fenótipos citados, cerca de um terço dos doentes desenvolvem complicações perianais com evolução independentes da patologia intestinal.^{[4][17][19]} Em termos de localização, aproximadamente 50% dos indivíduos têm comprometimento do íleo e do cólon proximal, 30% têm apenas o intestino delgado afetado, normalmente ao nível do íleo, e 20% têm apenas o cólon comprometido.^{[17][20]} O envolvimento do TGI superior ocorre isoladamente, em menos de 5% dos indivíduos.^[20]

De forma a garantir o correto aconselhamento e regime terapêutico, diversas ferramentas de classificação são utilizadas para estratificar os indivíduos com DCr. A ferramenta padrão mais utilizada consiste na classificação de Montreal. Este sistema considera fatores como a idade de diagnóstico, o local e o fenótipo da doença.^{[17][20]}

Tabela I - Classificação de Montreal.^[20]

I. Idade de diagnóstico	II. <16 anos II2. 17-40 anos II3. >40 anos
L. Localização	L1. Íleo L2. Cólon L3. Íleo e cólon L4. Trato Digestivo Superior
C. Comportamento	C1. Inflamatória (Sem fístulas ou estenose) C2. Estenosante C3. Penetrante P. Adicionado na presença de Doença Perianal

Geralmente, a apresentação clínica desta patologia é insidiosa e inespecífica.^[16] Os sintomas apresentados variam consoante o local e extensão da inflamação, padrão da doença e grau de inflamação. Todavia, os sintomas mais frequentes consistem em dor abdominal, diarreia aquosa, náuseas, vômitos e perda de peso.^{[4] [16] [17]} Outros sintomas associados incluem fadiga, anemia, febre, astenia, fístulas e manifestações perianais, como úlceras ou fissuras.^{[17] [18]}

Tabela 2 - Localização da DCr e sintomatologia associada.^[16]

Localização	Sintomatologia	Observações	Prevalência (%)
Íleo e colon	Diarreia, dor, cólicas, abdominal, perda de peso.	Forma mais comum.	35%
Cólon (apenas)	Diarreia, sangramento retal, abscesso perirectal, fístula, ulceração perirectal.	Lesões cutâneas e artralgias são mais comuns.	32%
Intestino Delgado (apenas)	Diarreia, cólicas, dor abdominal, perda de peso.	As complicações podem incluir fístulas ou a formação de abscessos.	28%
Região gastroduodenal	Anorexia, perda de peso, náusea, vômitos.	Forma rara, pode causar obstrução intestinal.	5%

1.2. Colite Ulcerosa

A CoU é descrita como uma inflamação difusa, contínua e autolimitada à mucosa. Normalmente, a inflamação inicia-se no cólon e, posteriormente, estende-se para as regiões proximais do mesmo.^[21-24] No momento do diagnóstico, a maior parte dos doentes apresenta sintomas ligeiros a moderados, porém aproximadamente 15% destes têm sintomas mais

graves.^{[21][22]} Esta patologia é classificada tendo em conta a extensão da inflamação, a gravidade da doença e a idade do diagnóstico.^{[23][24]} Em relação à extensão, esta pode ser subdividida em:

Tabela 2 - Classificação da CoU consoante a extensão da inflamação ao nível intestinal.^{[21][23]}

Subdivisão	Extensão da inflamação
Proctite	Lesão limitada ao reto.
Proctosigmoidite	Lesões envolvem o reto e o cólon sigmóide.
Colite do lado esquerdo	Lesões desde a região do reto até à flexão esplênica.
Pancolite	Lesões englobam todo o cólon.

Para além da extensão da inflamação, a CoU pode ainda ser classificada conforme a severidade da doença em ligeira, moderada, severa ou fulminante através dos critérios de Truelove e Witts (Tabela 4).^{[22][23]} A forma mais grave da CoU, a colite fulminante, pode ocorrer em até 15% dos doentes, provocando perfuração do cólon e sangramentos graves com necessidade de intervenção cirúrgica.^[4] Os períodos de recidiva originam quadros clínicos mais severos e tratamentos mais intensos para controlar a sua evolução.^[21] No anexo I estão descritas as diferenças entre a DCr e a CoU.

Tabela 3 - Critérios Truelove e Witts para a colite ulcerosa.^[23]

	Ligeira	Severa	Fulminante
Movimentos intestinais diários	<4	>6	>10
Sangue nas fezes	Intermitente	Frequente	Contínua
Temperatura	Normal	>37.5°C	>37.5°C
Frequência Cardíaca	Normal	>90 Batimentos/min.	>90 Batimentos/min.
Hemoglobina	Normal	<10.5 g/dL	Pode necessitar de transfusão
Taxa de sedimentação de eritrócitos	≤30 mm/h	>30 mm/h	>30 mm/h
Exames de imagem do cólon	Normal	Parede edematosa	Dilatação
Sinais Clínicos	Normal	Sensibilidade abdominal	Distensão e sensibilidade abdominal

A sintomatologia varia consoante a extensão da inflamação intestinal. O seu aparecimento é gradual e os sintomas mais frequentes consistem em diarreia e o surgimento de sangue nas fezes.^{[4][23]} Como resultado da inflamação da mucosa intestinal, há um aumento dos movimentos intestinais e o surgimento de diarreia, frequentemente pós-prandial ou noturna. A presença de sangue nas fezes está tipicamente associada à CoU, no entanto este pode estar ausente, principalmente na doença ligeira.^[4] Para além dos sintomas citados, a urgência fecal, tenesmo, aumento do número de evacuações, secreções de muco e dor abdominal também podem estar presentes.^{[4][22][23]} Tal como na DCr, os sintomas sistémicos, como a fadiga, anemia, perda de peso e febre, estão igualmente presentes. Na forma mais grave da patologia, os doentes podem desenvolver perfurações ou estenoses com subsequente dor e obstrução.^{[4][22][23]}

2. Fatores de Risco

As DII são consideradas um distúrbio complexo da barreira, cuja fisiopatologia não se encontra completamente compreendida.^[1] Atualmente, acredita-se que os principais fatores responsáveis pelo seu desenvolvimento decorram da interação de fatores genéticos com fatores ambientais e fatores do hospedeiro relacionados com o sistema imune e a microbiota intestinal, havendo uma resposta imunológica anormal e o comprometimento funcional e estrutural da função de barreira epitelial.^[7]

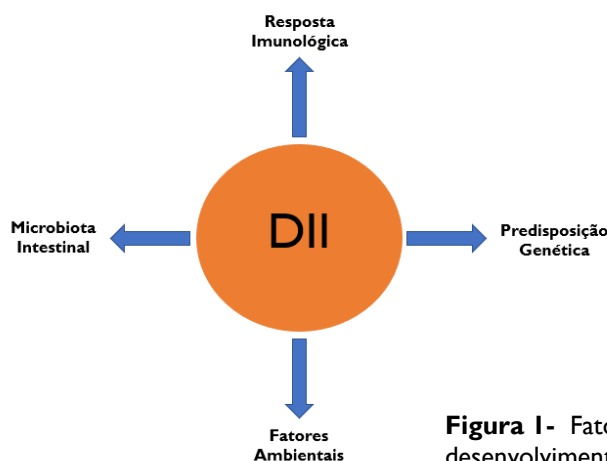


Figura I- Fatores de risco responsáveis pelo desenvolvimento das DII.^[57]

2.1. Fatores Genéticos

Recorrendo a estudos de associação do genoma completo (GWAS), sequenciação de próxima geração e outros métodos, foi possível descobrir os diferentes fatores genéticos associados aos diversos mecanismos inflamatórios envolvidos no desenvolvimento das DII.^[6] Mais de 240 locus foram identificados como alelos de risco que predispõem para as DII, estando a maioria dos locus relacionados com ambas as formas da doença.^{[2][4][5][7]} No entanto,

existe uma pequena parcela de locus específicos para cada uma das patológicas.^[7] Através dos estudos anteriormente referidos, diversos autores constataram que alterações em locus específicos influenciam a imunidade inata, as respostas da imunidade adquirida, os mecanismos de autofagia, o funcionamento da barreira epitelial e a atividade antimicrobiana.^{[2][7]} O gene do domínio de oligomerização de ligação a nucleótidos 2 (NOD2) foi o primeiro gene identificado e associado à DCr.^{[7][14]} O NOD2 está envolvido em diferentes vias de sinalização. Por um lado, este gene regula a resposta das células T e mutações no mesmo originam diminuição da transcrição da interleucina (IL) 10, uma citocina anti-inflamatória. Por outro, funciona como sensor de reconhecimento de componentes bacterianos, isto é, codificar um recetor intracelular que reconhece o dipéptido muranil bacteriano (MDP), encontrado tanto em bactérias Gram-positivas como em bactérias Gram-negativas. Quando o MDP é estimulado, há indução da autofagia com consequente controlo da replicação bacteriana, apresentação de antígenos e modulação da resposta imunitária. Alterações nesta via originam diminuição da clearance bacteriana e aumento da resposta inflamatória.^{[2][5][7][14]}

Outras alterações genéticas identificadas estão relacionadas com os genes envolvidos na autofagia, nomeadamente o gene ATG16L1, essencial em todas as formas de autofagia, e o gene IRGM. A autofagia consiste no processo celular responsável pela degradação de organelos e proteínas em lisossomas, por ação de enzimas proteolíticas. Polimorfismos em ATG16L1 e, particularmente, mutações na codificação da fração T300A desse gene aumentam o risco de DCr.^{[2][5][7][14]} A alteração da fração T300A origina um aumento da clivagem da proteína ATG16L1 (Proteína 16 ligada à autofagia 1) pela caspase-3 e, subsequentemente, diminui a sua função. Adicionalmente, mutações neste gene podem provocar a sinalização anormal dos recetores do tipo Toll (TLR) e alteração da função das células de *Paneth*.^[2]

Para além disso, estudos de GWAS e de Polimorfismo de nucleótido único (SNP) demonstraram que diversos locus de suscetibilidade estão associados às DII, tais como IL23R, IL-12B, JAK2 e STAT3. O gene do recetor da IL-23 (IL23R) codifica uma subunidade do recetor da IL-23, citocina pró-inflamatória, envolvido na expansão das células Th₁₇.^{[5][7]} Alterações de SNP, como por exemplo no alelo Arg381Gln do IL23R, parece possuir um efeito protetor na evolução das DII, uma vez que este SNP provoca perda de função e redução da ativação das vias inflamatórias.^{[2][7][14]}

Apesar de toda a envolvente genética, estudos GWAS demonstraram que a componente hereditária pouco influencia esta patologia. Deste modo, existem outros fatores que adicionados à vertente genética conduzem ao desenvolvimento das DII.^[5]

2.2. Fatores Ambientais

Apesar da suscetibilidade genética ser um fator crucial para o desenvolvimento das DII, a componente ambiental condiciona o aparecimento e a progressão das mesmas. Este facto parece explicar o aumento da incidência em países em vias de desenvolvimento, onde as DII eram raras antes da sua industrialização.^{[4][7]} Os fatores ambientais estão interligados e modificam-se mutuamente. Este incluem o tabagismo, alimentação, administração de fármacos, área geográfica, higiene/infeções, entre outros.^{[2][26]} Apesar de muitos estudos epidemiológicos relacionarem os fatores ambientais frisados com as DII, pesquisas adicionais são necessárias para identificar os mecanismos subjacentes aos estímulos ambientais responsáveis pela evolução da patologia.^[2]

Tabagismo

O tabagismo é o fator de risco ambiental mais estudado, apresentando um efeito distinto na DCr comparativamente à CoU.^{[2][5][7][14][25]} Fumadores ativos têm um risco aumentado de desenvolver DCr. Em contrapartida, diversos estudos relataram que fumar exerce um efeito protetor em indivíduos com CoU, quando comparados com o grupo controlo. Assim, doentes fumadores com DCr necessitam de terapêuticas mais agressivas, apresentam mais recidivas e têm maiores taxas de cirurgias. Enquanto que, doentes fumadores com CoU exibem uma doença mais ligeira, com menor risco de cirurgia.^{[7][5]} Os efeitos anteriormente referidos sucedem da ação do tabaco na resposta imunológica, na microbiota intestinal e na produção de muco na região do cólon. Diferentes estudos sugerem que a nicotina presente nos cigarros inibe a atividade das células T auxiliares do tipo 2 (Th₂), mas não influencia a função das células auxiliares do tipo 1 (Th₁). Além disso, fumar dificulta a autofagia, processo envolvido nas DII.^{[2][25]}

Alimentação

A alimentação afeta o aparecimento de DII, em parte pela sua ação na microbiota intestinal.^{[5][12]} Pensa-se que o aumento do consumo de alimentos processados, ricos em gorduras saturadas, açúcares, hidratos de carbono (HC) e carnes processadas, aumente o risco de DII devido à intensificação da inflamação intestinal e modificação da função de barreira intestinal. Todavia, os estudos disponíveis são controversos na confirmação desta associação.^{[2][4][7][14]} A ingestão de elevadas quantidades de ómega-6 (ácido gordo poliinsaturado) e reduzidas porções de ómega-3 (ácido gordo poliinsaturado) também demonstrou aumentar o risco de DII.^[7] Por outro lado, dietas ricas em fibras, que fortalecem a diversidade da microbiota, com elevada ingestão de frutas e vegetais, revelaram diminuir o

risco de DCr, não exercendo qualquer efeito na CoU.^{[4][7][14][26]} Adicionalmente, uma metanálise recente constatou que o café e o chá previnem a DCr e a CoU.^[14]

Devido ao importante papel imunológico da vitamina D, diversos estudos corroboraram a influência desta vitamina no desenvolvimento e evolução das DII. Défices em vitamina D estão presentes em doentes com diagnóstico recente de DCr e parecem originar um risco acrescido de hospitalizações e cirurgias.^{[5][7]}

Fármacos

Estudos revelaram que o consumo de certos medicamentos aumenta o risco de aparecimento das DII devido à ação indesejada que estes exercem sobre a microbiota do hospedeiro. Geralmente, certos fármacos provocam uma diminuição da estirpe *Firmicutes* e um crescimento de estirpes como a *Proteobacteria* e *Bacteroidetes*, com conseqüente decréscimo na produção de ácidos gordos de cadeia curta (AGCC) e alteração do normal funcionamento das células epiteliais e células T reguladoras (T reg).^[4] Uma das classes de fármacos que potenciam o desenvolvimento das DII são os antibióticos. A sua administração durante a infância altera e diminui a diversidade da microbiota intestinal e afeta negativamente o metabolismo.^{[5][7][14][25]} O consumo excessivo de anti-inflamatórios não esteróides (AINES) também parece aumentar a suscetibilidade às DII. O risco aumenta com o incremento da dosagem, duração e frequência de uso dos mesmos. Não obstante, a toma de ácido acetilsalicílico e o uso esporádico de AINES não apresenta ligação com as DII.^{[5][7]}

Por último, as estatinas têm mostrado um efeito protetor nas DII. Este efeito parece independente da estatina e da intensidade da terapêutica instituída, porém é mais eminente na população mais envelhecida e na DCr.^{[7][14]}

Higienização e Infecções

O desenvolvimento da microbiota do hospedeiro começa logo após o seu nascimento e desempenha um papel fundamental na modulação do sistema imunitário.^[7] Com a melhoria das condições sanitárias e higienização, as população, passaram a ter um contacto cada vez menor com os antigénios ambientais, o que provocou modificações no equilíbrio entre as células T reg e células T auxiliares do tipo 1 e do tipo 2. Diversos estudos observaram que estas alterações favorecem o aparecimento de doenças auto-imunes, como as DII.^{[7][14][25]} Além do mais, a evolução da medicina e higienização também permitiu uma diminuição do número de infecções e uma exposição reduzida a microrganismos patogénicos. Contudo, este privilégio parece aumentar o risco de DII.^{[7][14]}

Outros

O parto e a amamentação influenciam a composição da microbiota intestinal e, conseqüentemente, têm impacto nas DII. Dados epidemiológicos sugerem que após cesariana o risco de DII encontra-se moderadamente aumentado, independentemente da presença ou ausência de doença nos progenitores.^[7] No que concerne à amamentação, estudos relataram que o aleitamento materno protege contra as DII. Este efeito é dose dependente, sendo a proteção superior quando a amamentação excede os 12 meses de vida do bebê. Isto deve-se ao facto de o leite materno aumentar as estirpes *firmicutes* e *actinobactérias*, efeito não observado nos leites de formulação. Além disso, a ausência de amamentação materna parece aumentar a colonização por *Clostridium difficile* e o aparecimento de doenças auto-imunes.^{[14][25]}

Para além dos fatores anteriormente citados, existe ainda uma relação inversas entre o exercício físico e a predisposição para a DCr. Em modelos experimentais, verificou-se que através do exercício físico era possível diminuir os níveis de citocinas pró-inflamatórias e regenerar a autofagia defeituosa.^[25] Do mesmo modo, uma revisão de metanálises concluiu que os indivíduos que praticavam atividade física regularmente tinham um risco de DCr inferior comparativamente aqueles que se exercitavam poucas vezes.^[14] Além disso, a atividade física parece melhorar a atividade da doença, a fadiga e a qualidade de vida, prevenir a osteoprose associada às DII e reforçar a função muscular e cardiovascular.^[11]

Por fim, a ansiedade e a depressão também exercem um efeito relevante nas DII. De facto, existe uma ligação fisiológica entre o TGI e o Sistema Nervoso Central (SNS) através do eixo Cérebro-Intestino. Tanto os distúrbios psicológicos predispõem para as DII, como as DII conduzem ao aparecimento de ansiedade e depressão. Os fatores responsáveis por esta associação são ainda desconhecidos, no entanto parece ocorrer devido à ação dos mediadores inflamatórios a nível cerebral ou devido ao impacto da doença no quotidiano dos doentes. Assim, observaram-se taxas de ansiedade e depressão superiores em indivíduos com DII, estando estas aumentadas em quadros de doença ativa.^[26] Bitton *et al.* referiu que baixos níveis de stress estavam associados a um menor risco de desenvolver estas patologias.^{[5][7]}

2.3. Fatores do Hospedeiro

Inúmeros estudos evidenciaram a influência da microbiota intestinal e do sistema imunológico no desenvolvimento das DII.^[7]

A microbiota intestinal humana engloba uma diversidade de microrganismos, como bactérias, vírus, fungos e protozoários, de diferentes espécies, essenciais para a manutenção da homeostase no organismo humano. O intestino de indivíduos saudáveis é colonizado

predominantemente pelas estirpes *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* e *Actinobacteria*. Estas desempenham diversos efeitos benéficos, intervindo no desenvolvimento gastrointestinal, na atividade metabólica e na diferenciação e desenvolvimento de componentes imunológico e elementos não imunes. Além disso, previnem o crescimento de microrganismos patológicos.^{[2][7][27]} Estudos metagenómicos observaram uma diminuição da diversidade de microrganismos (disbiose) nas DII, com redução das bactérias do filo Firmicutes e Bacteroidetes e aumento de *Proteobacteria* e *Actinobacteria*.^{[2][5][7][27][28]} Diversos estudos relataram um decréscimo das bactérias anti-inflamatórias (*Faecalibacterium*, *Roseburia*) e um aumento das pró-inflamatórias (*Escherichia*, *Fusobacterium*) na flora intestinal de indivíduos com DII quando comparados com indivíduos saudáveis.^[27] O *Clostridium difficile* e as enterobactérias, principalmente a *Escherichia coli* aderente-invasiva, encontram-se aumentadas tanto na CoU como na DCr.^{[4][5][7][27]} Ensaio experimental evidenciaram que o aumento das bactérias mucolíticas e bactérias aderentes ao epitélio intestinal provoca rutura da barreira epitelial, modifica a permeabilidade e a composição da microbiota^[4] e induz respostas inflamatórias.^[27] Em contraste, a *Faecalibacterium prausnitzii*, bactéria anti-inflamatória, encontra-se em concentrações reduzidas nestes doentes.^{[27][28]} Sokol *et al.* observaram que, após estimulação pela *F. prausnitzii*, há produção de IL-10 e inibição da síntese de citocinas pró-inflamatórias.^[27] Deste modo, o aumento desta estirpe parece manter a doença em estado de remissão.^{[27][28]} Além disso, a disbiose presente nas DII conduz a uma diminuição na produção de AGCC e ao aumento do sulfureto de hidrogénio com conseqüente compromete do funcionamento das células epiteliais e da diferenciação e expansão das células T reg.^{[4][27]}

A barreira epitelial em conjunto com a camada de muco, formam a primeira linha de defesa física contra substâncias estranhas. Por causa da disbiose, modificações notáveis na barreira e na camada de muco foram detetadas em indivíduos com DII. Na CoU, a camada de muco torna-se fina e defeituosa. Ao passo que, na DCr, com comprometimento do intestino delgado, ocorre disfunção das células de *Paneth*, presentes nas criptas, e alterações na formação de defensinas. No entanto, existem outros fatores, que danificam a defesa antimicrobiana e modificam a microbiota.^{[4][5]}

Para além da microbiota, a desregulação da resposta imunológica, tanto inata como a adquirida, provoca disfunções funcionais das células envolvidas na mesma e induz processos inflamatórios crónicos. Estudos recentes têm investigado a associação entre a imunidade inata e as DII. Acredita-se que a desregulação da imunidade inata origine destruição da barreira epitelial, produção anormal de muco, infiltração de células na lâmina própria e disfunção das células responsáveis pela defesa primária, tais como as células dendríticas, macrófagos,

neutrófilos e células natural killer, resultando na secreção exacerbada de mediadores inflamatórios.^[2] Além da função de barreira física, as células epiteliais produzem peptídeos antimicrobianos essenciais para a defesa do hospedeiro, no entanto a sua secreção está diminuída na DCr.^{[2][4][5][21]} Durante o processo inflamatório, diversas vias inflamatórias inespecíficas são ativadas com consequente aumento da libertação de citocinas pró-inflamatórias (IFN- γ , TNF, IL-17, IL-18 e TGF- β), quimiocinas e radicais livres. Por sua vez, estas originam um aumento da permeabilidade epitelial, alteração das *tight junctions* e apoptose das células epiteliais presentes nesta região, contribuindo ainda mais para a expansão da inflamação intestinal.^{[2][21]} Por outro lado, a resposta imunológica inata é ainda ativada pela interação de antígenos com macrófagos ou células dendríticas. Os macrófagos e as células dendríticas, localizados na lâmina própria, reconhecem os antígenos através de Recetores de Reconhecimento Padrões (RRPs), como os TLR e recetores do tipo NOD. Após o reconhecimento, estes são apresentados às células B e células T e, subsequentemente ativam as respostas imunes adquiridas.^{[4][21]} Os TLR ativam ainda o fator de transcrição nuclear κ B e outros fatores de transcrição envolvidos na cascata inflamatória. Polimorfismos nos TLR originam o aumento exacerbado das vias inflamatórias e respostas Th₁ descontroladas, o que torna os indivíduos suscetíveis às DII.^[21] Além disso, doentes com DII acumulam células dendríticas e macrófagos nos locais inflamados do intestino. Isto causa uma inadequada apresentação dos antígenos capturados e atividade imunológica descontroladas.^{[2][4]}

Com vista na determinação da influência da imunidade adquirida no desenvolvimento das DII, vários estudos foram levados a cabo. Os resultados obtidos revelaram que as duas patologias têm mecanismos de ativação e inflamatórios distintos. Na DCr, a IL-2, produzida pelos macrófagos, induz uma resposta imunológica Th₁ exacerbada com secreção de grandes quantidades de INF- γ . Em oposição, a CoU está associada à resposta Th₂ amplificada, mediada pelas células Natural Killer, com produção aumentada de IL-4, IL-5 e IL-13.^{[2][4][5]} Estudos recentes identificaram também o papel da via Th₉/IL-9 na CoU. Após ativação desta via, a IL-9 agravou a inflamação intestinal em murganhos devido à desregulação das *tight junctions*, modificação da permeabilidade da mucosa e cicatrização deficiente das feridas presentes na mesma. Estes resultados foram confirmados pela elevada expressão de mRNA de IL-9 e o aumento das células Th₉ na lâmina própria de indivíduos com CoU.^{[2][5]}

Por fim, as células Th₁₇ e as células T reg estão associadas tanto à patogénese da DCr, como da CoU.^[2] Após indução pela IL-6 e pelo fator de transformação de crescimento beta (TGF- β), as células Th₁₇ produzem elevadas quantidades de diversas IL's pró-inflamatórias, tais como a IL-17A, IL-17B, IL-21 e IL-22. Estudos em seres humanos observaram um incremento

da acumulação de células Th₁₇ na lâmina própria de doentes com CoU e na submucosa de indivíduos com DCr.^{[2][5]} Sabe-se ainda que a desregulação das células T reg, tanto em número como na sua função supressora, origina ausência de controlo da inflamação intestinal.^[2] O conjunto das alterações anteriormente citadas origina infiltração de macrófagos e outras células do sistema imune a nível intestinal com secreção de composto reativos de oxigénio, enzimas e citocinas pró-inflamatórias que perpetuam o ciclo inflamatório e provocam ulcerações e inflamação de toda a espessura da parede intestinal.^[2]

3. Manifestações Extra-intestinais

Para além das manifestações gastrointestinais, as DII podem afetar outros órgãos e provocar manifestações e complicações extra-intestinais. Cerca de 5% a 15% dos doentes apresentam manifestações extra-intestianais (MEIs) que podem condicionar a sua qualidade de vida, por vezes de forma mais significativa do que a própria patologia inicial. As MEIs podem aparecer antes ou depois do diagnóstico de DCr ou CoU e afetar qualquer órgão. Todavia, as regiões mais afetadas são o sistema musculoesquelético, a pele, os olhos e o fígado, podendo ocorrer de forma isolada ou em simultâneo.^{[17][23][31-33]} Além disso, estas podem estar diretamente relacionadas com a atividade da doença e resolverem-se com o tratamento da inflamação intestinal ou serem independentes da mesma, exigindo tratamentos específicas.^{[29][30]}

As MEIs mais comuns são as manifestações musculoesqueléticas. Estas afetam aproximadamente 40% dos doentes.^{[24][29][30][31]} As artrites associadas às DII podem surgir nas grandes e pequenas articulações periféricas ou nas articulações axiais.^{[17][23][24][29][30]} As manifestações cutâneas estão presentes em cerca de 15% dos doentes e incluem o eritema nodoso, o pioderma gangrenoso e a síndrome de Sweet.^{[17][23][31-33]} Para além das MEIs anteriormente referidas, as MEIs hepatobiliares afetam 50% dos indivíduos com DII. A colangite esclerosante primária é a manifestação hepatobiliar mais comum na população adulta. A progressão desta manifestação provoca cirrose, falência hepática, colangiocarcinoma e aumenta o risco de desenvolvimento de cancro no cólon, exigindo rastreios constantes como forma de prevenção.^{[17][23][24][31-33]} Além das MEIs anteriormente citadas, diversas outras manifestações podem estar associadas às DII, tais como anemias, osteopatias, depressão, eventos tromboembólicos e venosos, deficiências na absorção intestinal, que causam défices de nutrientes e sais minerais essenciais, alterações no crescimento de crianças, nefrolitíase, cansaço e dor.^{[17][22][24][29][30]}

4. Terapêutica Farmacológica

Apesar dos avanços científicos promissores, a cura das DII ainda é desconhecida. No entanto, as *guidelines* disponíveis orientam os clínicos na escolha da melhor estratégia terapêutica tendo em conta o doente em análise. Assim, o objetivo primordial das medidas terapêuticas consiste na indução da remissão clínica e manutenção da mesma. Numa fase inicial, o tratamento visa eliminar a inflamação intestinal, resolver complicações locais, promover a cicatrização da mucosa e melhorar a sintomatologia. Posteriormente, a terapêutica deve garantir a manutenção do estado de remissão. Além do mais, a associação de diferentes abordagens, tanto em termos farmacológicos como não farmacológicos, permite melhorar a qualidade de vida, o bem-estar e o estado nutricional dos doentes, evitar hospitalizações e cirurgias, diminuir as complicações associadas e, por último, reduzir a utilização de fármacos corticosteróides durante o período de remissão.^{[10][32][33][35]}

A farmacoterapia depende de diversos fatores, tais como, o tipo e subtipo de DII, a idade do indivíduo, comorbilidades associadas, sintomatologia, localização e grau de inflamação intestinal, extensão da inflamação, gravidade da doença e complicações presentes. Consoante o prognóstico, o clínico poderá optar por uma abordagem *step-up* ou *top-down*. Na abordagem *step-up*, o doente inicia o tratamento com fármacos mais seguros e bem tolerados, como os compostos aminossalicilatos (ASA). Caso a terapêutica não seja eficaz, utilizam-se progressivamente fármacos mais potentes (imunossupressores e/ou agentes biológicos). Por outro lado, a estratégia *top-down*, que utiliza como primeira linha fármacos mais agressivos, como os imunossupressores e/ou agentes biológicos, demonstra-se benéfica para doentes cuja patologia se encontra avançada. Além disso, a escolha do clínico deve sempre atender à relação risco/benefício do fármaco, opinião do doente e respostas anteriores à terapêutica, caso se aplique.^{[32][33][34][35]} A monitorização constante dos doentes é fundamental, uma vez que garante a máxima segurança e eficácia da terapêutica escolhida.^[34]

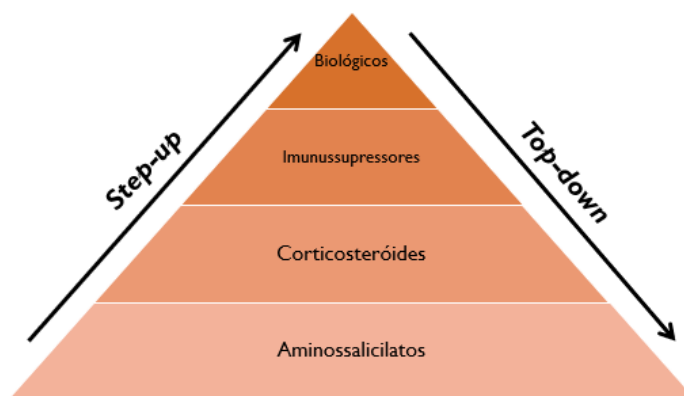


Figura 2 - Abordagens terapêuticas para o tratamento das DII, *step-up* e *top-down*.^[34]

Aminossalicilatos

Os ASA consistem numa classe de fármacos que contém como princípio ativo o ácido 5-aminossalicílico (5-ASA). Deste grupo farmacológico, os fármacos mais prescritos são a messalazina, sulfassalazina, olsalazina e balsalazida, sendo a messalazina o ASA de eleição.^{[10][35]} Em virtude da sua tolerabilidade e segurança, estes constituem a primeira linha de tratamento na CoU de grau ligeiro a moderado, atuando tanto na fase de indução da remissão como na fase de manutenção. Todavia, alguns estudos demonstraram que estes fármacos têm uma eficácia limitada no tratamento da DCr, sendo apenas benéficos em doses elevadas e na presença de alterações ao nível do íleo.^{[10][34][35]}

O primeiro composto desenvolvido foi a sulfassalazina. Este composto apresenta o 5-ASA ligado à sulfapiridina através de um grupo azo. Após atingir o cólon, as bactérias azo-redutoras clivam a ligação diazo e, conseqüentemente, há libertação do princípio ativo (5-ASA) e da sulfapiridina. Apesar de farmacologicamente inativa, a sulfapiridina é responsável por inúmeros efeitos adversos. Assim, de forma a evitar os mesmos, vários fármacos de segunda geração foram desenvolvidos, tais como os pro-fármacos e os fármacos revestidos dependentes do pH ou de libertação modificada.^{[32][34]} Os ASA apresentam inúmeros efeitos anti-inflamatórios com ação direcionada para o epitélio do cólon. O seu portfólio de atuação inclui a inibição de diferentes agentes e vias inflamatórias, tais como os macrófagos, a produção do IL-1, a lipoxigenase, o NF-kB e o TNF- α . Assim, como resultado desta inibição, ocorre o aumento da proliferação das células epiteliais do intestino. Adicionalmente, o 5-ASA tem a capacidade de ativar o *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR- γ), um fator de transcrição presente principalmente nas células imunes e da mucosa epitelial do cólon, que modula as respostas inflamatórias ao antagonizar moléculas pró-inflamatórias como o TNF, NF-kB, transdutores de sinal, ativadores de transcrição e proteína ativadora (AP-1).^{[32][34][35]}

Apesar de seguros e bem tolerados pelos doentes, os ASA apresentam alguns efeitos adversos, sendo os mais frequentes “diarreia, náuseas, vômitos, cefaleias, dor abdominal, fadiga, fraqueza, alterações hepáticas, artralgia e mialgias.”^[35] Assim, a administração destes fármacos após as refeições ou a redução da dose administrada possibilita a minimização da ocorrência destas reações.^[17]

Corticosteróides

Os corticosteróides são fármacos anti-inflamatórios recomendados para induzir a remissão clínica das DII de grau moderado a grave ou com atividade ligeira cuja terapêutica com ASA não permitiu atingir os objetivos terapêuticos. Em virtude do rápido início de ação,

são a melhor opção terapêutica no tratamento de exacerbações agudas. Os corticosteróides mais prescritos são a prednisolona e a budesonida.^{[10][34][35]} Em situações de emergência, como a CuO grave, a via de eleição é a parenteral por causa do rápido início de ação e, conseqüente, melhoria da sintomatologia.^{[3][34][35]}

De forma geral, os corticosteróides apresentam uma rápida absorção e boa biodisponibilidade sistêmica, exceto a budesonida. A budesonida está sujeita a uma extensa metabolização de primeira passagem com diminuição da sua biodisponibilidade sistêmica e a melhoria da sua tolerabilidade. Apesar dos corticosteróides conduzirem a uma taxa de remissão superior a 70%, 15% a 20% dos doentes não respondem aos mesmos e 30 a 40% tornam-se dependentes destes fármacos ou o seu uso não garante a remissão completa. Nestas situações, a combinação da corticoterapia com outros fármacos, como os ASA ou imunossupressores, garante um aumento do período de remissão e diminuição dos efeitos secundários associados.^{[34][35]}

Os efeitos benéficos deste grupo farmacológico resultam tanto da regulação negativa da transcrição de genes, nomeadamente do gene do NF-kB, e de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e TNF α), como da inibição do recrutamento de células imunológicas e expressão de moléculas de adesão no tecido inflamado.^{[34][35]} Todavia, apesar da elevada eficácia na remissão da doença ativa, estes fármacos são contraindicados a longo prazo no tratamento de manutenção devido aos seus inúmeros efeitos secundários e alta probabilidade de dependência. Os principais efeitos adversos incluem alterações cutâneas, perturbações no sono e no humor, dispepsia, síndrome metabólica, aparecimento de osteoporose, suscetibilidade a infeções, cataratas e miopatia.^{[33][35]} As estratégias utilizadas para minimizar a ocorrência destes efeitos consistem no uso de formulações tópicas, o uso de budesonida ou considerar outras classes farmacológicas, como os imunossupressores e agentes biológicos.^{[32][35]}

Imunossupressores

Diversos fármacos imunossupressores desenvolvidos para o tratamento de cancro ou para transplantação possuem efeitos benéficos no tratamento das DII, dentro dos quais se destacam as tiopurinas, o metotrexato e os inibidores da calcineurina.^[32]

As tiopurinas, tais como a azatioprina e 6-mercaptopurina, são pró-fármacos administrados por via oral e estão indicadas para o tratamento de manutenção da DCr de grau moderado a grave e CuO resistente aos ASA. Como estes compostos têm um início de ação lento, está desaconselhado o seu uso na doença ativa. Por essa razão, as tiopurinas são tipicamente associadas a outros fármacos, como os corticosteróides ou agentes anti-TNF,

nomeadamente em doentes dependentes de corticosteróides.^{[34][35]} Após metabolização das tiopurinas, estas formam o nucleótido 6-tioguanina (6-TGN) que ao ser incorporado como análogo da purina provoca danos no DNA e apoptose das células. Além disso, o 6-TGN inibe a síntese de nucleótidos e proteínas impedindo, deste modo, a expressão de genes inflamatórios.^[34] Os efeitos adversos associados a estes agentes são náuseas, vômitos, pancreatite aguda, complicações infecciosas e citopenia. Para além disso, as tiopurinas aumentam o risco de cancro de pele não-melanoma, displasia cervical e linfoma.^{[34][35]}

O metotrexato é um fármaco antagonista do ácido fólico recomendado em indivíduos intolerantes ou refratários às tiopurinas ou dependentes de corticosteróides para induzir e manter a remissão na DCr. Na CoU, as evidências que suportam a sua utilização são controversas e inconclusivas.^{[3][10][16][35]} O metotrexato diminui a produção de citocinas pró-inflamatórias, induz a apoptose dos linfócitos e inibe enzimas da via diidrofolato redutase e as enzimas envolvidas na síntese das bases azotadas, o que prejudica a síntese de DNA.^{[34][36]} Tal como as tiopurinas, este composto está associado a uma série de efeitos adversos, tais como náuseas, vômitos, fadiga e cefaleias. Para além disso, também aumenta o risco de cancro de pele não-melanoma, linfoma, hepatotoxicidade, anemia e, em casos raros, mielossupressão. Assim, o uso concomitante de ácido fólico e a monitorização hepática regular são essenciais na redução dos efeitos secundários anteriormente citados.^{[10][17][37]}

Os inibidores da calcineurina, a ciclosporina A (CsA) e o tacrolímus, estão reservados para situações específicas nas DII. Ou seja, a CsA é utilizada exclusivamente em indivíduos com CoU grave, CoU aguda refratária às terapêuticas anteriormente citadas ou para evitar cirurgias de urgência. Enquanto que o tacrolímus está recomendado apenas na DCr penetrante e CoU refratária.^{[34][37]} Além disso, esses compostos têm vias de administração distintas. Ao passo que o tacrolímus é administrado por via oral em jejum, normalmente duas vezes por dia, a CsA é preferencialmente administrada por via intravenosa por causa da sua limitada absorção intestinal. Todavia, ambos inibem a calcineurina, enzima que medeia a transdução de sinal dos linfócitos T e estimula a expressão de IL-2. O bloqueio desta enzima interrompe a produção de citocinas pró-inflamatórias e impede a ativação dos linfócitos T.^{[34][37]} Recomenda-se a monitorização constante das concentrações plasmáticas de ambos os fármacos, devido ao facto do tacrolímus apresentar uma elevada ligação aos eritrócitos e a CsA possuir uma margem terapêutica estreita e uma variabilidade interindividual considerável.^{[10][34][37]}

Agentes Biológicos

Uma estratégia terapêutica inovadora no combate das DII consiste na utilização de agentes biológicos que interferem diretamente com a resposta imunológica. Vários anticorpos

monoclonais foram aprovados, destacando-se entre eles os compostos anti-TNF, anti-integrinas e anti-ILs.^{[10][16][32]} Estes estão principalmente indicados para a indução e manutenção da remissão na DCr ou CoU de grau moderado a grave e/ou nas DII refratária aos medicamentos anteriormente citados.^{[3][10][16]} Os anticorpos monoclonais podem ser utilizados em monoterapia ou em associação com outros fármacos, sendo a associação mais eficaz. Apesar de diversas meta-análises demonstrarem o benefício destes agentes, no momento de prescrição os clínicos devem atender sempre aos efeitos secundários e aos custos associados a este tratamento.^{[3][35]}

O agente biológico de eleição em protocolos clínicos é o anti-TNF α . Como referido anteriormente, o TNF α é uma citocina pró-inflamatória que desempenha uma ação crucial nas DII. Deste modo, foram desenvolvidos anticorpos monoclonais específicos direcionados para neutralizar a ação desta citocina. Atualmente estão disponíveis quatro agentes anti-TNF α diferentes, os quais estão descritos na Tabela 4.^[35]

Tabela 4 - Anti-TNF α presentes no mercado e respetivas características.^{[35][38-41]}

EMA- Agência Europeia do Medicamento; FDA: Administração Federal de Alimentos e Medicamentos.

Agentes Anti-TNF	Infliximab	Adalimumab	Certolizumab pegol	Golimumab
Composição	Imunoglobulina GI humano-murino quimérica	Anticorpo monoclonal humano recombinante	Fragmento Fab de um anticorpo recombinado humanizado	Anticorpo monoclonal humano recombinante
Forma e via de administração	Solução injetável Intravenosa	Solução injetável Subcutânea	Solução injetável Subcutânea	Solução injetável Subcutânea
Indicação nas DII	DCr e CoU ativa moderada a grave que não respondem à terapêutica convencional. Cicatrização das fístulas presentes na DCr ativa moderada a grave refratária à terapêutica convencional.	DCr e CoU ativa moderada a grave que não respondem à terapêutica convencional. Doentes intolerantes a outras terapias anti-TNF α .	DCr e CoU ativa moderada a grave que não respondem à terapêutica convencional. Doentes intolerantes a outras terapias anti-TNF α .	CoU moderada a grave. Doentes intolerantes a outras terapias anti-TNF α .
Aprovado	EMA e FDA	EMA e FDA	FDA	FDA

Apesar da elevada eficácia desta terapêutica, os seus efeitos secundários não podem ser ignorados. Neste sentido, os efeitos adversos mais reportados incluem reações cutâneas no local da injeção, reações de hipersensibilidade tardia, suscetibilidade a infeções e aumento do risco de alguns cancros, tais como o linfoma.^{[3][16][35]} Além disso, esta terapêutica está contraindicada na presença de tuberculose ou hepatite B latente, uma vez que o seu uso poderá provocar a reativação da mesma.^{[17][16]}

Atendendo aos mecanismos inflamatórios subjacentes à patologia das DII, outros anticorpos monoclonais foram desenvolvidos e, posteriormente, aprovados para combater as DII. Um deles é o Vedolizumab, um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado que se liga à integrina $\alpha4\beta7$, expressa principalmente em linfócitos T presentes no intestino. A inibição desta integrina bloqueia o tráfego de leucócitos intestinais e controla a inflamação da mucosa. Em termos de segurança, este agente possui um perfil de segurança mais favorável e um menor risco de carcinogenicidade.^{[3][16][42]} Outro alvo farmacológico promissor consiste na inibição da ação da IL-12 e IL-23 que têm em comum a subunidade estrutural p40. Com vista nesta similaridade e possível inibição dupla, foi desenvolvido o anticorpo monoclonal direcionado para essa subunidade, o ustecinumab. Assim, após o bloqueio desta subunidade, ocorre inibição da atividade imunológica mediada pelas células Th₁ e Th₁₇. Por fim, o natalizumab, um anticorpo monoclonal recombinante humano anti- $\alpha4$ -integrina, apresenta propriedades inibitórias dirigidas para as moléculas de adesão e antagoniza a ação das integrinas através da ligação à subunidade $\alpha4$.^{[37][40]} Neste sentido, tanto o Vedolizumab como o ustecinumab e o natalizumab, estão indicados para o tratamento de DCr ou CoU ativa moderada a grave refratária à terapêutica convencional ou a um anticorpo monoclonal anti-TNF α .^{[35][39][43]}

5. Terapêutica não Farmacológica

Em virtude da falta de controlo da doença, ineficácia e/ou efeitos adversos associados ao tratamento convencional, cada vez mais doentes procuram uma vertente mais holística, complementar à terapia convencional, com vista na melhoria da sintomatologia e qualidade de vida. Todavia, o aconselhamento de TNF pelos clínicos é ainda reduzido devido à falta de evidências robustas apoiadas por estudos clínicos em humanos. No entanto, a utilização independente destes tratamentos pelos doentes pode originar consequências graves decorrente de possíveis interações, falta de adesão à terapêutica farmacológica e potencial toxicidade. Desta forma, a associação da terapêutica farmacológica com as TNF deve ser individualizada a cada indivíduo sob orientação de um profissional experiente. Acredita-se que inúmeras TNF possam influenciar negativamente a progressão da patologia através do seu

impacto nos fatores de risco ambientais e na modulação da microbiota intestinal. Entre as terapias disponíveis, destacam-se os suplementos alimentares, estratégias psicológicas, alterações na alimentação, atividade física e modificação da microbiota.^{[1][12]}

5.1. Alimentação

Tal como mencionado na seção 2, várias evidências epidemiológicas relataram o efeito da alimentação no desenvolvimento e progressão das DII. A dieta demonstrou interagir, de forma complexa, com a microbiota intestinal e o sistema imune. Neste sentido, pensa-se que a dieta possa influenciar a composição e a função da microbiota intestinal, modificar a estrutura e permeabilidade da mucosa do intestino e certos componentes alimentares parecem interagir com os elementos da resposta imune.^[44] Atualmente, existem diversos regimes alimentares propostos na literatura, desde a dieta específica de carboidratos (DEC) ao padrão alimentar mediterrânico (PAM), que garantem uma interação positiva com a microbiota intestinal e, conseqüentemente, diminuem o número hospitalizações e aumentam a qualidade de vida dos doentes e o período de remissão.^{[44][45]} No entanto, as evidências científicas que suportam a sua utilização carecem de estudos clínicos randomizados e estão sujeitas a várias limitações.^{[44][46]} Devido ao grau de envolvimento intestinal, cada vez mais doentes optam pela iniciação de regimes alimentares restritivos. Contudo a sua implementação é prejudicial em indivíduos propensos à desnutrição, sendo necessário a orientação por profissionais de saúde experientes.^{[1][44]}

Nutrição Elementar Exclusiva (NEE): A NEE baseia-se numa dieta elementar cujas necessidades nutricionais do indivíduo são fornecidas por meio de formulações líquidas administradas por via oral ou através de uma sonda nasogástrica durante um período de 6 a 8 semanas. Este regime alimentar origina um repouso intestinal devido à exposição reduzida a compostos pró-inflamatórios, como os aditivos alimentares. Este repouso provoca uma diminuição da diversidade da microbiota intestinal, um decréscimo da ação de microrganismos patológicos e promove a cicatrização da mucosa.^{[44][47]} Devido ao seu caráter restritivo, a NEE está reservada para uso pediátrico em alternativa aos corticosteróides, que atrasam o crescimento das crianças, e em adultos com DCr grave resistente às terapêuticas farmacológicas já citadas. Apesar da evidência de suporte à NEE, o seguimento deste regime é um desafio em indivíduos adultos devido, principalmente, à falta de palatabilidade. Neste sentido surgiu a nutrição enteral parcial (NEP), que consiste na associação da dieta enteral com um regime alimentar sem restrições ou com seleção de determinados alimentos.^[44] Yamamoto *et al.* verificou a eficácia desta alternativa em doentes com DCr, onde doentes que

seguiram a NEP associada a uma dieta com baixo teor de gordura tiveram taxas de remissão pós-operatórias mais elevadas.^[48]

Dieta Específica em HC (DEHC): Segundo Gottschall, a manutenção e o crescimento da microbiota intestinal é influenciado pelos HC. Este afirma que o crescimento excessivo das bactérias intestinal, devido à fermentação dos HC não digeridos, provoca danos na mucosa do intestino. Como mecanismo de defesa, há aumento da produção de muco o que dificulta a ação das enzimas, causa má absorção e aumenta a inflamação intestinal.^[48] Assim surgiu a DEHC, uma dieta que recomenda a ingestão de monossacarídeos de rápida absorção, em detrimento dos HC complexos, açúcares, laticínios e produtos processados.^{[1][12][44]} Alguns autores acreditam que esta dieta pode auxiliar a indução da remissão e permitir a manutenção da mesma sem a utilização de fármacos.^[49] Num estudo retrospectivo com 50 doentes que seguiam a DEHC há aproximadamente 35,4 meses, 66% destes relataram uma diminuição da sintomatologia em 10 meses após o início do regime alimentar. Adicionalmente, foi possível concluir que a DEHC teve uma eficácia de 91,3% no controlo de exacerbações e 92,1% na manutenção da remissão. Alguns autores observaram uma redução nos biomarcadores inflamatórios, aumento da cicatrização da mucosa, diminuição de microrganismos patogénicos e aumento da diversidade da microbiota em indivíduos que seguiram esta estratégia.^[44] Além disso, alguns estudos propõem que, após obter a remissão clínica, os doentes podem começar a reintroduzir alimentos “proibidos” neste regime, se tolerados pelos mesmos.^{[45][48]} Todavia, este regime alimentar não é interessante em indivíduos com estenose no intestino delgado porque o aumento do aporte de fibra pode provocar obstrução intestinal.^[48]

Dieta Pobre em Hidratos de Carbono de Cadeia Curta não Digeríveis (FODMAP): Esta intervenção dietética consiste na eliminação de oligossacarídeos fermentáveis (cebola, leguminosas e centeio), dissacarídeos (laticínios), monossacarídeos (algumas frutas e frutos secos) e polióis (mel, frutose e alguns adoçantes) da alimentação por um determinado período de tempo, sendo posteriormente reintroduzidos de forma cautelosa. Os FODMAPs são compostos facilmente fermentados e osmoticamente ativos que causam distensão abdominal, flatulência e aumentam a secreção de fluídos para o cólon. Deste modo, a sua eliminação melhora a sintomatologia associada às DII.^{[12][44][48]} Geary *et al.* conduziram um estudo piloto com 72 doentes, onde 52 destes tinham DCr e 20 CoU. Após a intervenção dietética, verificou-se uma diminuição da dor abdominal, inchaço, flatulência e diarreia.^[46] Um outro estudo constituído por 60 indivíduos com DII em grau moderado ou em remissão, relatou uma melhoria da sintomatologia e redução da calprotectina fecal no grupo intervenção,

quando comparado com o grupo controlo.^[44] Estes resultados confirmam a eficácia da dieta baixa em FODMAPs na melhoria da sintomatologia associada às DII.

Dieta Anti-inflamatória para as DII (IBD-AID): A IBD-AID incentiva o consumo de alimentos anti-inflamatórios em substituição dos alimentos pró-inflamatórios, uma vez que estes últimos parecem provocar disbiose, lesões intestinais e aumento da permeabilidade intestinal. Assim, os cinco princípios base desta intervenção dietética consistem na: Limitação do consumo de HC; Redução da ingestão de ácidos gordos totais e saturados, óleos hidrogenados e aumento do consumo de ácidos gordos ómega-3; Complementar a alimentação com probióticos e prebióticos; Reduzir as texturas dos alimentos e fibras com o objetivo de melhorar a absorção, caso seja conveniente; Identificar possíveis intolerâncias ou carências nutricionais;^{[1][48]} Apesar de promissor, as evidências científicas disponíveis são ainda limitadas e pouco robustas.^[1]

Padrão Alimentar Mediterrânico (PAM): Segundo a Direção Geral de Saúde, o PAM “representa um modelo alimentar completo e equilibrado com inúmeros benefícios, longevidade e qualidade de vida”. O PAM caracteriza-se pelo: elevado consumo de produtos de origem vegetal, como frutas, vegetais, leguminosas e frutos secos; consumo alto a moderado de peixe e frutos do mar; consumo moderado de ovos e cereais pouco refinados; consumo reduzido de carnes vermelhas e produtos lácteos; ingestão baixa de álcool, privilegiando apenas o consumo de vinho às refeições; consumo de azeite como principal fonte de gordura;^{[45][47][50][51]} Em virtude dos alimentos priorizados, este regime alimentar possui propriedades anti-inflamatórias e normaliza a microbiota intestinal.^[46] Um estudo coorte prospetivo realizados em doentes suecos relatou uma relação inversa entre a adesão ao PAM e o desenvolvimento de DCr, isto é, quanto maior a adesão ao PAM menor o risco de desenvolver DCr.^[44] Adicionalmente, um estudo em indivíduos com DCr que seguiram o PAM durante 6 semanas, verificou uma diminuição dos biomarcadores inflamatórios e a normalização da microbiota intestinal.^[1]

Dieta rica em fibra: As fibras alimentares, polímeros de HC não hidrolisados, apresentam inúmeros benefícios para a flora intestinal. O ser humano não possui enzimas endógenas que degradam as fibras em moléculas mais pequenas, que possam ser absorvidas pela mucosa intestinal. Diante disso, estas atravessam o intestino delgado e sofrem despolarização e fermentação por ação das bactérias intestinais originando os AGCC. O butirato, acetato e propionato estão envolvidos em diversos mecanismos de atuação. Estes compostos possuem

propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladores, diminuem a permeabilidade da barreira intestinal, influenciam diretamente as células imunológicas e intervêm indiretamente na produção de citocinas e mediadores pró-inflamatórios. Além disso, os AGCC modulam positivamente a composição da microbiota intestinal.^{[44][45][47]} Perante isto, uma dieta rica em fibras demonstrou diminuir o número de hospitalizações, aumentar o período de remissão e diminuir o risco de DCr, porém não detém qualquer ação na CoU. Apesar de benéfica, a dieta rica em fibra está contraindicada no caso de doença grave ou estenose intestinal, uma vez que as fibras podem não ser toleradas e conduzirem a obstrução. Nestes casos, uma dieta baixa nas mesmas é mais conveniente.^[45]

5.2. Modulação da Microbiota Intestinal

Segundo as evidências atuais existem interações complexas entre a microbiota intestinal, os fatores ambientais, o sistema imunitário e a genética. Deste modo, a disbiose intestinal apresenta um papel fulcral no envolvida nas DII.^[52] Neste sentido, estudos metagenómicos demonstraram que determinados grupos bacterianos favorecem o normal funcionamento do organismo humano, de entre os quais se destacam os *bifidobacterium*, *lactobacillus*, *Bacteroides* e *clostridium clusters*. Além disso, pensa-se que a microbiota intestinal possa recuperar-se após alterações negativas da mesma.^[53] Desta forma, a modulação da microbiota desequilibrada corresponde a uma TNF promissora na remissão das DII, podendo ser efetuada através de três estratégias: aditiva, transformadora e substituição. A estratégia aditiva (probióticos) consiste na suplementação da flora intestinal através da administração de estirpes benéficas, isoladas ou combinadas. Por outro lado, na terapia transformada ocorre a modulação completa do ambiente intestinal através do transplante de microbiota fecal (TMF) ou transplante de fezes sintéticas. Por fim, a estratégia de substituição caracteriza-se pela eliminação de agentes patogénicos da microbiota intestinal.^[12] A suplementação ou transplantação por si só não garantem o controlo das DII, assim estas opções terapêuticas devem ser acompanhados de alterações nos restantes fatores de riscos, tais como a alimentação e o exercício físico.^[48]

Probióticos: Segundo a Organização Mundial de Saúde, os probióticos são definidos como "microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro".^[54] Os probióticos estimulam as respostas imunológicas na mucosa intestinal, interagem com a microbiota já existente, fermentam as fibras alimentares não digeríveis produzindo AGCC, reduzem o pH no lúmen do cólon e comunicam quimicamente com as células do hospedeiro. Através destes processos, estes antagonizam

microrganismos patológicos, fortalecem o sistema imune e a barreira mucosa e diminuem os processos inflamatórios do intestino.^{[52][54]} Por estas razões, os probióticos são vistos pela comunidade científica como uma terapêutica complementar promissora na manutenção da remissão nas DII. Vários estudos sugerem que, de forma generalizada, os probióticos são vantajosos em números distúrbios gastrointestinais, de entre os quais a CoU. Contudo, no que diz respeito à DCr, os estudos são ainda limitados.^{[27][55]} Evidências atuais demonstraram o papel favorável de diferentes estirpes, no entanto as mais estudadas são *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN) e a preparação VSL#3. O VSL#3 consiste numa mistura probiótica constituída por três estirpes de *Bifidobacterium*, quatro estirpes de *Lactobacillus* e *Streptococcus thermophilus*, cujo mecanismo de atuação compreende o aumento das células Treg e a diminuição da expressão de mRNA de IL-1 β (citocina pró-inflamatória).^{[52][56]} Vários estudos demonstraram que este probiótico induz a remissão clínica na CoU de grau ligeiro a moderado. Por sua vez, EcN apenas comprovou o seu benefício na manutenção da remissão, uma vez que o seu uso na fase ativa da doença poderá agravar a sintomatologia.^[52] Da mesma forma, os probióticos mostraram possuir a mesma eficácia que a terapêutica farmacológica ou potenciar a sua ação.^{[57][58]} Numa meta-análise de ensaios clínicos randomizados, os probióticos e os ASA revelaram efeitos semelhantes na manutenção da remissão na CoU, uma vez que não houve diferenças significativas entre o grupo de doentes que tomou probióticos e o grupo de tomou ASA.^[59] Apesar do potencial desta TNF, diversas são as limitações e os obstáculos associados. Deste modo, mais estudos são necessários para obter probióticos padronizados, determinar as vias de administração adequadas, a duração da intervenção com probióticos e a altura ideal para iniciar a terapia.^{[57][58]}

Prebióticos: Segundo a Organização Mundial de Saúde, os prebióticos são definidos como “ingredientes seletivamente fermentados que permitem mudanças específicas na composição e/ou atividade da microbiota gastrointestinal, conferindo assim benefícios à saúde do hospedeiro”.^[54] Os prebióticos são HC não digeríveis que após atravessarem o TGI servem de alimentos para os microrganismos benéficos da microbiota intestinal. Depois de sofrerem fermentação, ocorre a libertação de derivados metabólicos do triptofano e AGCC. De uma forma geral, a ingestão destes compostos conduz ao aumento da proporção de *Lactobacillus* e *bifidobacterium*. Os prebióticos aumentam a integridade da barreira, fortalecem a imunidade da mucosa, regulam o trânsito intestinal e protegem a microbiota intestinal de corpos estranhos e bactérias patológicas. Este grupo de compostos é constituído pela inulina, oligofrutose, derivados de cevada germinada, fructo-oligossacarídeos, entre outros. Diversos estudos comprovaram a ação benéfica dos prebióticos nas DII. As oligofrutoses e os fructo-

oligossacarídeos aumentam as bifidobactérias e diminuem a abundância de *Escherichia coli*.^{[12][45][49][55]} Por sua vez, a inulina e a cevada germinada demonstraram diminuir os biomarcadores inflamatórios. Um estudo prospetivo, randomizado e controlado com placebo avaliou a eficácia da suplementação oral de inulina enriquecida com oligofrutose. Após 14 dias observou-se diminuição significativa do índice de atividade da doença e dos níveis de calprotectina no grupo experimental.^[60] Num outro estudo, a eficácia dos fruto-oligossacarídeos foi avaliada em doentes com DCr ativa de grau moderado. Três semanas após o início do estudo, observou-se um aumento significativo na concentração de bifidobactérias fecais e uma redução do índice de atividade da doença.^[61] Deste modo, a combinação de prebióticos com a terapêutica farmacológica torna-se uma abordagem promissora no combate das DII.^[52]

Transplante de Microbiota Fecal: Uma abordagem inovadora e promissora baseia-se no TMF. No TMF as fezes de um doador saudável são transferidas para o trato intestinal de um doente com o objetivo de tratar a disbiose intestinal ao modificar diretamente a microbiota do recetor, com vista na restauração da composição normal da microbiota intestinal e na garantia do equilíbrio da mesma.^{[12][53][62]} A administração da solução fecal pode ser efetuada através de uma sonda nasogástrica, sonda nasojejunal, endoscopia superior, enemas ou colonoscopia.^[12] Apesar do papel do TMF não estar completamente compreendido, a sua utilização encontra-se bem estabelecida no tratamento da infeção refratária e recorrente provocada por *Clostridium difficile*, onde vários estudos relataram taxas de sucesso de aproximadamente 90% e eficácia superior à antibioterapia.^{[60][63]} Neste sentido, e atendendo à disbiose presente nas DII, este procedimento parece ser uma mais valia na indução da remissão destas patologias. Numa meta-análise publicada em 2020, os dados analisados concluíram que doentes tratados com TMF obtiveram taxas de resposta de 53,8% e 37% dos mesmos conseguiram remissão completa. Na análise individual dos subtipos de DII, a taxa de remissão na DCr foi de 47,6% e na CoU de 53,5%.^[64] Na generalidade, o TMF é bem tolerado e seguro, tanto em adultos como em crianças, sendo a maioria dos efeitos adversos ligeiros tais como diarreia, dor abdominal, náuseas, flatulência e febre.^{[63][64]} Evidências mais robustas são necessárias de forma a obter protocolos mais rigorosos, tanto na escolha dos doadores como na preparação de soluções fecais padronizadas, e garantir a segurança dos doentes.^[63] Como forma de combater as lacunas e a falta de conhecimento sobre os riscos a longo prazo associados ao TMF, o uso de fezes sintéticas está sob investigação como alternativa à utilização de fezes de doadores.^[53] Nesta abordagem, o material fecal administrado, apesar de derivar de fezes, apresenta uma composição bem definida, padronizada e livre de microrganismos

infeciosos. Apesar de promissora, os dados científicos que apoiam a sua administração e os protocolos de produção e administração são ainda reduzidos.^[65] Em virtude da constante evolução científica sobre a microbiota intestinal, o transplante de fezes sintéticas passará a englobar o conjunto de terapias de nova geração na modulação da microbiota intestinal.^{[12][65]}

5.3 Produtos à base de Plantas: Desde Suplementos Alimentares aos Medicamentos à Base de Plantas

Para além da modulação da microbiota intestinal, outros suplementos podem exercer efeitos benéficos nas DII.^[52] Uma diversidade de compostos bioativos, como compostos polifenólicos (resveratrol, curcumina, flavonóides, elagitaninos), isoprenóides, ácidos gordos ómega-3, minerais, vitaminas e derivados de aminoácidos, possuem benefícios na prevenção ou no controlo das DII.^[12] Devido aos danos provocados pelas DII, os doentes têm frequentemente deficiências em várias vitaminas e minerais essenciais ao funcionamento do organismo, como por exemplo a vitamina D.^[66] Por conseguinte, a utilização de suplementos alimentares poderá ser uma mais-valia como terapia adjuvante ao impedir o agravamento de MEI's, travar a desnutrição e potenciar a ação farmacológica.^{[52][66]}

Curcumina: A curcumina consiste num composto ativo polifenólico, predominante na raiz da curcuma, usada há centenas de anos devido às suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. Esta substância ativa demonstrou inibir o NF-kB e a ciclooxigenase-2 com consequente decréscimo da produção de citocinas pró-inflamatórias. Por outro lado, a curcumina desempenha atividades imunossupressoras através da inibição da síntese de TNF e IL-2.^{[12][45][67][68]} Um estudo duplo cego e randomizado avaliou a eficácia da curcumina em doentes com CoU ativa de grau ligeiro a moderado. Os doentes foram divididos em dois grupos. No grupo experimental, os doentes tomaram diariamente uma dose de mesalazina e 3 gramas de curcumina, enquanto que o grupo controlo manteve a mesalazina mas a curcumina foi substituída pelo placebo. Após um mês, o grupo experimental teve uma taxa de remissão clínica superior ao grupo controlo, o que comprova a eficácia deste composto.^[67] Além disso, a curcumina apresenta uma boa tolerabilidade e perfil de segurança e baixa absorção sistémica. Ao atuar apenas topicamente, esta torna-se mais eficaz no combate da CoU. Em suma, a curcumina apresenta-se como uma terapia adjuvante promissora, no entanto são necessários mais estudos para determinar a forma mais conveniente de a preparar e administrar.^{[12][48][67][52]}

Para além da curcumina, outros compostos fitoquímicos, tais como o resveratrol e os compostos polifenólicos presentes no chá verde, possuem diversos efeitos favoráveis nas DII

incluindo a redução do *stress* oxidativo, supressão da atividade inflamatória, inibição da proliferação celular, atividade antimicrobianas e estimulam o sistema imune. [67][69]

Canabinóides: A *cannabis sativa* apresenta na sua constituição os canabinóides (CB), compostos com propriedades anti-inflamatórias, antieméticas, analgésicas e antidiarreicas. [12][70][71] Os seres humanos possuem o sistema endocanabinóide (SEC) constituído pelos recetores canabinóides 1 e 2 (CBR 1 e CBR 2, respetivamente) expressos por todo corpo, enzimas de degradação, moléculas de ligação endógenas e moléculas de ligação exógenas. [70] Este sistema exerce uma ação protetora contra as DII através da regulação da atividade e permeabilidade da barreira intestinal, modulação do peristaltismo intestinal e das secreções gástricas e mediação dos processos inflamatórios. Em análises de biópsias intestinais realizadas em indivíduos com DII, observaram-se quantidades elevadas de componentes do SEC sugestivas de desregulação do mesmo. Deste modo, o SEC parece apresentar um papel importante no desenvolvimento destas patologias e o uso de CB poderá ser benéfico nestes doentes. Além disso, existem atualmente evidências que sustentam a hipótese de que a microbiota intestinal modula o SEN. [12][70][71] Por exemplo, o aumento de *Akkermansia muciphila*, estirpe com efeitos protetores nas DII, relaciona-se com a melhoria da disfunção metabólica induzida pelos antagonistas dos CBRI. [70] Num estudo randomizado e controlado, Naftali *et al.* avaliaram os efeitos da inalação de *Cannabis* em doentes com DCr e compararam com um grupo placebo. No grupo experimental, houve melhoria do índice de atividade da doença em 5 dos 11 indivíduos, enquanto que no grupo controlo apenas 1 dos 10 indivíduos conseguiu obter melhorias. Todavia, não se observaram diferenças nos biomarcadores inflamatórios. Portanto, o uso de extratos de CB melhorou a sintomatologia e a qualidade de vida dos doentes, mas não apresentou qualquer ação na diminuição da inflamação. [70][72] Apesar de eficaz na diminuição de sintomas como, cólicas, dor abdominal e diarreia, os CB apresentam vários efeitos secundários por causa da sua ação a nível central, podendo causar efeitos adversos graves, tais como ansiedade, alucinações e dependência. Em virtude da crescente utilização destes compostos de forma autónoma pelos doentes, torna-se urgente a realização de mais estudos no sentido de elaborar orientações adequadas para os clínicos acerca da dose, formulações e vias de administrações com vista na garantia da segurança dos doentes. [12][70][71]

Suplementos de ómega-3: Como previamente citado, os ácidos gordos ómega 3 possuem um papel protetor contra as DII. Deste modo, o uso de óleo de peixe, rico neste composto, parece vantajoso na manutenção da remissão nas DII. Diversos são os mecanismos anti-

inflamatórios associados aos ácidos gordos ómega-3, nomeadamente a inibição da citotoxicidade por alteração dos metabólitos da via do ácido araquidónico, diminuição do stress oxidativo^{[12][73]}, modificação da membrana celular, ativação do PPAR- γ e diminuição da produção de citocinas e quimiocinas.^{[73][74]} Apesar da sua ação anti-inflamatória, os estudos disponíveis são controversos. Enquanto que uma meta-análise de seis estudos verificou uma melhoria na manutenção da remissão após a suplementação, a análise de dois estudos isolados não verificou nenhum benefício na utilização de suplementos ómega-3.^[76] Um estudo randomizado, constituído por 121 doentes com CoU, analisou a eficácia da combinação de ácidos gordos ómega-3, goma arábica, vitamina E, vitamina C, fruto-oligossacarídeos e selénio. Após 6 meses, observou-se uma melhoria no índice de atividade da doença e uma diminuição da dose de prednisolona no grupo experimental. Apesar dos resultados positivos, este estudo apresenta como principal limitação o uso de uma combinação de diferentes compostos com ação benéfica nas DII, não podendo ser atribuída a ação verificada a nenhum composto em específico.^[77]

Suplementas à base de vitamina D: A vitamina D, lipossolúvel, desempenha funções essenciais no organismo humano, particularmente na mineralização óssea.^[68] Modelos pré-clínicos relataram as suas propriedades imunomoduladoras, tanto na imunidade inata como na adquirida.^{[49][68]} Além disso, a vitamina D e o seu recetor exercem uma ação fundamental na manutenção da integridade da mucosa intestinal e protegem a mesma de microrganismos patogénicos, por meio da inibição da via NF-kB, da IL-6 e IL-17.^[44] Défices de vitamina D são comuns nas DII por causa da diminuída exposição solar, má absorção intestinal e aumento do número de defecações.^{[44][68]} Por outro lado, a falta desta vitamina tem sido associada à inflamação intestinal, exacerbação das DII e aumento do risco de hospitalizações e cirurgia.^{[52][68]} Deste modo, a otimização dos níveis de vitamina D, para valores superiores a 30ng/ml^[44], reduz o risco de recidivas e potencia a resposta farmacológica.^{[44][68]} Uma meta-análise realizada em 2018 comprovou que pacientes tratados com vitamina D obtiveram taxas de exacerbação inferiores ao grupo controlo.^[78] Em termos de segurança, a suplementação com vitamina D é bem tolerada e segura.^[79] Assim, a otimização dos valores de vitamina D, bem como a sua monitorização são essenciais nas DII.^{[68][80]}

Outros suplementos: Deficiências em minerais e vitaminas são comuns em doentes com DII devido à adoção de dietas restritas, má absorção intestinal causada pela inflamação e pela disfunção da mucosa intestinal, efeito dos medicamentos e aumento das necessidades

metabólicas. Deste modo, para além da deficiência em vitamina D, outras vitaminas como a vitamina K, a vitamina A e as vitaminas do complexo B, que derivam em parte da microbiota intestinal, estão em concentrações abaixo das recomendadas. Da mesma forma, também minerais como o cálcio e o zinco encontram-se em défice. A normalização dos níveis destes micronutrientes é essencial para o bom funcionamento do organismo humano e auxilia na recuperação do equilíbrio intestinal.^{[66][79]} Tal como a deficiência em vitamina D, o défice nos níveis de zinco torna os doentes mais suscetíveis aos efeitos adversos específicos das DII e, conseqüentemente, aumenta o risco de hospitalização, cirurgias e complicações secundárias associadas à DCr ou CoU.^[81] Portanto, a monitorização contínua das concentrações plasmáticas e o uso de suplementos multivitamínicos pode conduzir a uma melhor recuperação clínica.^[12]

5.4. Estratégias Psicológicas

Como mencionado na seção 2.2, as DII podem provocar distúrbios psicológicos, como ansiedade e depressão, que diminuem a qualidade de vida dos doentes. Nos últimos anos, o interesse no eixo cérebro-intestino tem crescido e vários estudos têm tentado explicar os mecanismos subjacentes a esta interação. Kinsinger *et al.* sugeriu que a avaliação do estado psicológico dos doentes pode auxiliar no reconhecimento de recidivas e melhorar a qualidade de vida. Deste modo, a psicoterapia parece influenciar negativamente a progressão das DII e melhorar a qualidade de vida e saúde dos doentes. Neste caso, seria pertinente a associação da farmacoterapia padrão das DII com fármacos antidepressores ou psicoterapêuticas complementares, como terapia cognitiva complementar, mindfulness, tratamento comportamental, entre outros.^{[1][12][26]}

6. Conclusão e Perspetivas futuras

As DII são distúrbios complexos da barreira intestinal, cuja etiologia não se encontra completamente compreendida.^[1] Porém, parece existir uma predisposição genética que provoca uma resposta imunológica exacerbada contra a microbiota intestinal, resultando em inflamação e destruição funcional e morfológica do intestino.^{[2][6-7]} O rápido aumento da incidência e prevalência destas patologias, tornou necessária a criação de normas orientadoras e o desenvolvimento de terapias eficazes. Apesar de incurável, existem atualmente diretrizes que auxiliam os clínicos na tomada de decisão relativamente às opções farmacológicas mais adequadas tendo em conta o prognóstico do doente individual.^{[10][34-36]} Todavia, no que respeita às TNF, o mesmo não acontece, existindo uma grande lacuna na evidência científica disponível. Inúmeras estratégias não farmacológicas têm-se demonstrado promissoras na

prevenção e no tratamento das DII, incluindo os suplementos alimentares, estratégias de moduladores da microbiota intestinal, alterações nos padrões alimentares, atividade física e implementação de estratégias psicológicas.^{[1][12]} De uma forma global, as TNF mostram-se benéficas na diminuição da sintomatologia, no controlo da doença, na manutenção da remissão clínica e na melhoria da qualidade de vida. Além do mais, estas estratégias, ditas “naturais”, não possuem tantos efeitos secundários e têm um bom perfil de segurança. No entanto, são necessários estudos randomizados e controlos com maior número de doentes para aumentar a qualidade das recomendações e permitir a criação de diretrizes específicas.^[52]

Com os avanços tecnológicos, o interesse na microbiota intestinal e o desenvolvimento de estratégias direcionadas para a mesma tem crescido exponencialmente. Estratégias emergentes, como as bacteriocinas e os bacteriófagos, estão atualmente em estudo. As bacteriocinas consistem em peptídeos ou proteínas tóxicas produzidas em situações de *stress* oxidativo pelas bactérias presentes no intestino. Exemplos de bacteriocinas são as colinas sintetizada pela *E. coli* e as microcinas (peptídeo antimicrobiano) produzidas pela *EcN*. A maior parte das bacteriocinas forma poros nas membranas bacterianas ou clivam ácidos nucleicos. Assim, estas partículas mostram-se eficazes na eliminação seletiva de bactérias patogénicas presentes no intestino.^[82] Para além disso, o uso de bacteriófagos também tem despertado a atenção da comunidade científica. Evidências atuais sugerem que os bacteriófagos, vírus direcionados a bactérias específicas, têm a capacidade de melhorar a homeostase intestinal e proteger o intestino de infeções provocadas por microrganismos patogénicos.^[83] Uma outra estratégia promissora consiste na formulação de compostos naturais em nanopartículas. Estes sistemas melhoram a estabilidade, distribuição e biodisponibilidade destes compostos bioativos ao direcioná-los diretamente para os locais de inflamação.^[84] Pesquisas futuras devem concentrar-se na investigação de novos sistemas de administração, na combinação de diferentes TNF para obtenção de melhores resultados clínicos e na compreensão das interações existentes entre as bactérias e os vírus/fungos presentes a nível intestinal.^[52]

Por fim, em virtude da complexidade das DII, uma equipa multidisciplinar é essencial para garantir o sucesso das terapêuticas instituídas e melhorar a qualidade de vida dos doentes. O farmacêutico comunitário, como agente de primeira linha na prestação de cuidados de saúde, deve estar particularmente atento a este grupo de doentes. Diversos são os seus pontos de atuação, tais como garantir a adesão à terapêutica, reconhecer potenciais efeitos adversos da mesma, esclarecer as dúvidas dos doentes, identificar possíveis exacerbações da doença ou complicações associadas e encaminhar os doentes para o médico, se oportuno, de

forma a evitar a progressão da doença. Tendo em vista o caráter crónico destas patologias e a baixa adesão a terapêutica, seria interessante direcionar os doentes para consultas de acompanhamento farmacoterapêutico com o intuito de educar os mesmos sobre as DII, reforçar a importância de cumprir o plano terapêutico, avaliar de perto o aparecimento de efeitos secundários, aconselhar TNF para melhoria da sintomatologia e incentivar a continuação da terapêutica mesmo em estados de remissão. Por fim, o estudo de terapêuticas emergentes e o papel do farmacêutico comunitário deve ser aprofundado, de forma a garantir o aumento do período de remissão e melhorar a saúde e a qualidade de vida dos doentes.^[85]

Referências Bibliográficas

- [1] Wehkamp, J., Götz, M., Herrlinger, K., Steurer, W., Stange, E.F.- **Inflammatory Bowel Disease: Crohn’s Disease and Ulcerative colitis.** *Deutsches Arzteblatt International*, 113(5), (2016) 72–81.
- [2] Guan, Q.- **A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease.** *Journal Immunol. Res.*, 2019, (2019) 1-16.
- [3] Wright, E.K., Ding, N.S., Niewiadomski, O.- **Management of inflammatory bowel disease.** *The Medical Journal of Australia.*, 209(7), (2018) 318–323.
- [4] Flynn, S. and Eisenstein, S.- **Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis.** *Surg. Clin. North Am.*, 99(6), (2019) 1051–1062.
- [5] Zhang, Y. Z., Li, Y.Y.- **Inflammatory bowel disease: Pathogenesis.** *World Journal Gastroenterology*, 20(1), (2014) 91–99.
- [6] Arantes, J. A. V., Santos, C. H. M., Delfino, B. M., Silva, B. A., Souza, R. M. M., Souza, T. M. M., Flávio, I. D., Gil Ferreira, G., Gomes da Cruz, S. B.- **Epidemiological profile and clinical characteristics of patients with intestinal inflammatory disease.** *Journal Coloproctology*, vol. 37(4), (2017) 273–278, 2017.
- [7] Duque, G. and Portela, F.- **Fisiopatologia da doença inflamatória do intestino : Dos genes ao microbioma.** *Revista portuguesa de Coloproctologia*, (2018)10–15.
- [8] Okobi O. E., Udoete I. O, Fasehun O. O., et al.- **A Review of Four Practice Guidelines of Inflammatory Bowel Disease.** *Cureus*, 13(8), (2021) 1–8.
- [9] Portugal. Sociedade Portuguesa de Gastroenterologia, **Doença Inflamatória Intestinal.** Lisboa: Sociedade Portuguesa de Gastroenterologia, 2021 [Acedido à 30 de março de 2022] Disponível na Internet: <https://www.spg.pt/2021/03/24/doenca-inflamatoria-intestinal-3/>
- [10] K. Asai et al., **Doença Inflamatoria Intestinal.** *Interv. Neuroradiol.*, vol. 21, no. 6, pp. 700–702, 2015.
- [11] Duff, W., Haskey, N., Potter, G., Alcorn, J., Hunter, P., Fowler, S.- **Non-pharmacological therapies for inflammatory bowel disease: Recommendations for self-care and physician guidance.** *World Journal of Gastroenterology*, 24(28), (2018) 3055–3070.

- [12] Basson, A. R., Lam, M., Cominelli, F.,- **Complementary and Alternative Medicine Strategies for Therapeutic Gut Microbiota Modulation in Inflammatory Bowel Disease and their Next-Generation Approaches.** *Gastroenterology Clinical of North America*, 46(4), (2017) 689–729.
- [13] Kaplan, G. G., Jess, T.- **The Changing Landscape of Inflammatory Bowel Disease: East Meets West.** *Gastroenterology*, 150(1), (2016) 24–26.
- [14] Mak, W. Y., Zhao, M., Ng, S.C., Burisch, J.,- **The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west.** *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 35(3), (2020) 380–389.
- [15] Ng, S. C., Shi, H. Y., Hamidi, N., Underwood, F. E., Tang, W., Benchimol, E. I., Panaccione, R., Ghosh, S., Wu, J., Chan, F., Sung, J., Kaplan, G. G.- **Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies.** *Lancet (London, England)*, 390(10114), (2017) 2769–2778.
- [16] Veauthier, B., Hornecker, J. R.- **Crohn's Disease: Diagnosis and Management.** *American family physician*, 98(11), (2018) 661–669.
- [17] Feuerstein, J.D., Cheifetz, A.S.- **Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management.** *Mayo Clin. Proc.*, 92(7), (2017) 1088–1103.
- [18] Roda, G., Chien Ng, S., Kotze, P. G., Argollo, M., Panaccione, R., Spinelli, A., Kaser, A., Peyrin-Biroulet, L., Danese, S.- **Crohn's disease.** *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), (2020) 1–19.
- [19] Gajendran, M., Loganathan, P., Catinella, A. P., Hashash, J. G.- **A comprehensive review and update on Crohn's disease.** *Disease-a-Month*, 64(2), (2018) 20–57.
- [20] Pilar, M., Ferré, B., Boscá-watts, M. M., Pérez, M. M.- **Crohn's disease.** *Medicina Clínica (English Edition)*, 151(1), (2018).
- [21] Ordás, I., Eckmann, L., Talamini, M., Baumgart, D. C., Sandborn, W. J.- **Ulcerative colitis.** *Lancet*, 380(9853), (2012) 1606–1619.
- [22] Ungaro, R., Mehandru, S., Allen, P. B., Peyrin-Biroulet, L., Colombel, J. F.- **Ulcerative Colitis.** *Lancet (London, England)*, 389(1), (2017) 139–148.
- [23] Feuerstein, J.D., Moss, A.C., Farraye, F.A.- **Ulcerative Colitis.** *Mayo Clin. Proc.*, 94(7),

(2019) 1357–1373.

- [24] Magro, F., Gionchetti, P., Eliakim, R., Ardizzone, S., Armuzzi, A., Barreiro-de Acosta, M., Burisch, J., Gecse, K. B., Hart, A. L., Hindryckx, P., Langner, C., Limdi, J. K., Pellino, G., Zagórowicz, E., Raine, T., Harbord, M., Rieder, F., European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. **Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part I: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders.** *Journal of Crohn's & colitis*, 11(6), (2017) 649–670.
- [25] Piovani, D., Danese, S., Peyrin-Biroulet, L., Nikolopoulos, G. K., Lytras, T., Bonovas, S.- **Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses.** *Gastroenterology*, 157(3) (2019) 647–659.
- [26] Abautret-Daly, Á., Dempsey, E., Parra-Blanco, A., Medina, C., & Harkin, A. - **Gut-brain actions underlying comorbid anxiety and depression associated with inflammatory bowel disease.** *Acta Neuropsychiatr.*, 30(5), (2018) 275–296.
- [27] Nishida, A., Inoue, R., Inatomi, O., Bamba, S., Naito, Y., & Andoh, A.- **Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease.** *Clin. J. Gastroenterol.*, 11(1), (2018) 1–10.
- [28] Bernstein, C. N., & Forbes, J. D.- **Gut Microbiome in Inflammatory Bowel Disease and Other Chronic Immune-Mediated Inflammatory Diseases.** *Inflamm. Intest. Dis.*, 2(2), (2017) 116–123.
- [29] Rogler, G., Singh, A., Kavanaugh, A., & Rubin, D. T.- **Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management.** *Gastroenterology*,. 161(4), (2021). 1118–1132.
- [30] Malik TF, Aurelio, DM.- **Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease.** *StatPearls Publishing*, Atualizado no dia 16 de maio de 2022. Disponível na Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568797/>. Acedido à 25 de maio de 2022.
- [31] Vavricka, S. R., Schoepfer, A., Scharl, M., Lakatos, P. L., Navarini, A., & Rogler, G.- **Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease.** *Inflamm. Bowel*

- Dis., 21(8), (2015) 1982–1992.
- [32] Pithadia, A. B., Jain, S.- **Treatment of inflammatory bowel disease (IBD).** *Pharmacol. Reports*, 63(3), (2011) 629–642.
- [33] Torres J. et al.,- **ECCO guidelines on therapeutics in Crohn’s disease: Medical treatment.** *Journal of Crohn’s Colitis*, 14(1), (2022) 4–22.
- [34] Berends, S. E., Strik, A. S., Löwenberg, M., D’Haens, G. R., Mathôt, R.- **Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in the Treatment of Ulcerative Colitis.** *Clin. Pharmacokinet.*, 58(1), (2019) 15–37.
- [35] Sales-Campos, H., Basso, P. J., Alves, V. B., Fonseca, M. T., Bonfá, G., Nardini, V., Cardoso, C. R. - **Classical and recent advances in the treatment of inflammatory bowel diseases.** *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, 48(2), (2015) 96–107.
- [36] Lee, S. D., Shivashankar, R., Quirk, D., Zhang, H., Telliez, J. B., Andrews, J., Marren, A., Mukherjee, A., Loftus, E. V., Jr- **Therapeutic Drug Monitoring for Current and Investigational Inflammatory Bowel Disease Treatments.** *J. Clin. Gastroenterol.*, 55(3), (2021) 195–206.
- [37] Triantafyllidis, J. K., Merikas, E., Georgopoulos, F.- **Current and emerging drugs for the treatment of inflammatory bowel disease.** *Drug Des. Devel. Ther.*, 5, (2011) 185–210.
- [38] European Medicines Agency- **Resumo das Características do Medicamento-remicade.** p.1-39. [Acedido a 6 de julho 2022] Disponível na *Internet*: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_pt.pdf
- [39] European Medicines Agency- **Resumo das Características do Medicamento Humira.** p.1-154. [Acedido a 6 de julho 2022] Disponível na *Internet*: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_pt.pdf
- [40] European Medicines Agency- **Resumo das Características do Medicamento-Cimzia.** p.1-73. [Acedido a 6 de julho 2022] Disponível na *internet*: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_pt.pdf
- [41] European Medicines Agency- **Resumo das Características do Medicamento-**

- Simponi.** p.1-25. [Acedido a 6 de julho 2022] Disponível na *internet*: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information_pt.pdf
- [42] European Medicines Agency- **Resumo das Características do Medicamento- vedolizumab.** p.1-45. [Acedido a 6 de julho 2022] Disponível na *internet*: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_pt.pdf
- [43] European Medicines Agency- **Resumo das Características do Medicamento- ustecinumab** p.1-49. [Acedido a 6 de julho 2022] Disponível na *internet*: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_pt.pdf
- [44] Wark G, Samocha-Bonet D, Ghaly S, Danta M.- **The role of diet in the pathogenesis of inflammatory bowel disease: A Review.** *Nutrients*, 4(2), (2020) 146–149.
- [45] Limketkai, B. N., Wolf, A., Parian, A. M.- **Nutritional Interventions in the Patient with Inflammatory Bowel Disease.** *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 47(1), (2018) 155–177.
- [46] Popa, S. L., Pop, C., Dumitrascu, D. L.- **Diet Advice for Crohn’s Disease: FODMAP and Beyond.** *Nutrients*, 12 (2020) 1–11.
- [47] Vrdolijak, J., Vilic, M., Marin Živković, P., Tadin Hadjina, I., Doris, R.- **Mediterranean Diet Adherence and Dietary Attitudes in Patients with Inflammatory Bowel Disease.** *Nutrients*, 12(11), (2020) 1–14.
- [48] Kakodkar, S., Mutlu, E. A.- **Diet as a Therapeutic Option for Adult Inflammatory Bowel Disease.** *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 46(4), (2017) 745–767.
- [49] Aleksandrova, K., Romero-Mosquera, B., Hernandez, V.- **Diet, gut microbiome and epigenetics: Emerging links with inflammatory bowel diseases and prospects for management and prevention.** *Nutrients*, 9(9), (2017) 1–13.
- [50] Portugal. Direção Geral de Saúde- **Dieta Mediterrânica.** Lisboa: DGS, 2003. <https://alimentacaosaudavel.dgs.pt/dieta-mediterranica/>. Acedido à 17 de julho de 2022.
- [51] Pinho, I., Rodrigues, S., Franchini, B., Graça, P.- **Padrão Alimentar Mediterrânico: Promotor De Saúde.** *Programa Nacional para a Promoção da Aliment. Saudável, Direção*

Geral da Saúde (2016) 40.

- [52] Jadhav, P., Jiang, Y., Jarr, K., Layton, C., Ashouri, J. F., Sinha, S. R.- **Efficacy of Dietary Supplementation in Inflammatory Bowel Disease and Related Autoimmune Diseases.** *Nutrients*, 12 (2020) 1–14.
- [53] Gupta, S., Allen-Vercoe, E., Petrof, E. O.- **Fecal microbiota transplantation: In perspective.** *Therap. Adv. Gastroenterol.*, 9(2), (2016) 229–239.
- [54] Guarner, F., Sanders, M.E., Eliakim, R., Fedorak, R., Gangl, A., Garisch, J., Kaufmann, P., Karakan, T., Khan, A. G., Kim, N., Paula, J.A., Ramakrishna, B., Shanahan, F., Szajewska, H., Thomson, A., Mair, A., Merenstein, D., Salminen, S.- **Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia: Probióticos e prebióticos.** *World Gastroenterol. Organ.*, (2017) 35.
- [55] Hills, R. D., Jr, Pontefract, B. A., Mishcon, H. R., Black, C. A., Sutton, S. C., Theberge, C. R.- **Gut microbiome: Profound implications for diet and disease.** *Nutrients* 11(7), (2019) 1–40.
- [56] Glassner, K. L., Abraham, B. P., Quigley, E.- **The microbiome and inflammatory bowel disease.** *J. Allergy Clin. Immunol.*, 145(1), (2020) 16–27.
- [57] Peng, L., Zhong, Y., Wang, A., Jiang, Z.- **Probiotics combined with aminosalicic acid affiliates remission of ulcerative colitis: A meta-analysis of randomized controlled trial.** *Biosci. Rep.*, 39(1), (2019) 1–12.
- [58] Currò, D., Ianiro, G., Pecere, S., Bibbò, S., Cammarota, G.- **Probiotics, fibre and herbal medicinal products for functional and inflammatory bowel disorders.** *British Journal Pharmacol.*, 174(11), (2017). 1426–1449.
- [59] Jiang, Y., Zhang, Z. G., Qi, F. X., Zhang, Y., & Han, T.- **Comparison of maintenance effect of probiotics and aminosalicylates on ulcerative colitis: A meta-analysis of randomized controlled trials.** *Chronic Diseases Transl. Med.*, 2(1), (2016) 34–41.
- [60] Casellas, F., Borruel, N., Torrejón, A., Varela, E., Antolin, M., Guarner, F., Malagelada, J. R.- **Oral oligofructose-enriched inulin supplementation in acute ulcerative colitis is well tolerated and associated with lowered faecal calprotectin.** *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 25(9), (2007) 1061–1067.
- [61] Lindsay, J. O., Whelan, K., Stagg, A. J., Gobin, P., Al-Hassi, H. O., Rayment, N., Kamm,

- M. A., Knight, S. C., Forbes, A.- **Clinical, microbiological, and immunological effects of fructo-oligosaccharide in patients with Crohn’s disease.** *Gut*, 55(3), (2006) 348–355.
- [62] Wang, J. W., Kuo, C. H., Kuo, F. C., Wang, Y. K., Hsu, W. H., Yu, F. J., Hu, H. M., Hsu, P. I., Wang, J. Y., Wu, D. C.- **Fecal microbiota transplantation: Review and update,** *Journal Formos. Med. Assoc.*, 18, (2019) S23–S31.
- [63] Fang, H., Fu, L., Wang, J.- **Protocol for Fecal Microbiota Transplantation in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Biomed Research Int.*, 2018, (2018) 1–11.
- [64] Caldeira, L. F., Borba, H. H., Tonin, F. S., Wiens, A., Fernandez-Llimos, F., Pontarolo, R.- **Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease patients: A systematic review and meta-analysis.** *PLoS One*, 15(9), (2020) 1–17.
- [65] Petrof, E. O., Khoruts, A.- **From stool transplants to next-generation microbiota therapeutics.** *Gastroenterology*, 146(6), (2014) 1573–1582.
- [66] Ghishan, F. K., Kiela, P. R.- **Vitamins and minerals in Inflammatory Bowel Disease.** *Gerontol. Geriatr. Educ., Gastroenterology clinics of North America*, 46(4), (2017) 797–808.
- [67] Rossi, R. E., Whyand, T., Murray, C. D., Hamilton, M. I., Conte, D., Caplin, M. E.- **The role of dietary supplements in inflammatory bowel disease: A systematic review.** *European Journal of Gastroenterol. Hepatol.*, 28(12), (2016) 1357–1364.
- [68] Parian, A., Limketkai, B. N.- **Dietary Supplement Therapies for Inflammatory Bowel Disease: Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis.** *Current Pharm. Des.*, 22(2), (2016) 180–188.
- [69] El Menyiy, N., El Allam, A., Aboulaghras, S., Jaouadi, I., Bakrim, S., El Omari, N., Shariati, M. A., Miftakhutdinov, A., Wilairatana, P., Mubarak, M. S., Bouyahya, A.- **Inflammatory auto-immune diseases of the intestine and their management by natural bioactive compounds.** *Biomed. Pharmacother.*, 151, (2022) 113158.
- [70] Kienzl, M., Storr, M., Schicho, R.- **Cannabinoids and Opioids in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases.** *Clinical Transl. Gastroenterol.*, 11(1), (2020) e00120.
- [71] Swaminath, A., Berlin, E. P., Cheifetz, A., Hoffenberg, E., Kinnucan, J., Wingate, L., Buchanan, S., Zmeter, N., Rubin, D. T.- **The Role of Cannabis in the Management**

- of Inflammatory Bowel Disease: A Review of Clinical, Scientific, and Regulatory Information.** *Inflammatory Bowel Diseases.*, 25(3), (2019) 427–435.
- [72] Naftali, T., Bar-Lev Schleider, L., Dotan, I., Lansky, E. P., Sklerovsky Benjaminov, F., Konikoff, F. M.- **Cannabis induces a clinical response in patients with crohn’s disease: A prospective placebo-controlled study.** *Clinical Gastroenterol. Hepatol.*, 11(10), (2013) 1276–1280.
- [73] Hassanshahi, N., Masoumi, S. J.- **The Effect of Omega-3 Fatty Acids in Ulcerative Colitis : A Systematic Review.** *International Journal Nutr. Sci.*, 3(2), (2018) 58–64.
- [74] Molfino, A., Amabile, M. I., Monti, M., Muscaritoli, M.- **Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Critical Illness: Anti-Inflammatory, Proresolving, or Both?** *Oxidative Med. Cell. Longev.*, 2017, (2017) 1–6.
- [75] Barbalho, S. M., Goulart, R. D. A., Quesada, K., Bechara, M. D., De Carvalho, A. D. C. A.- **Inflammatory bowel disease: Can omega-3 fatty acids really help?** *Ann. Gastroenterol.*, 29(1), (2016) 37–43.
- [76] Lev-Tzion, R., Griffiths, A. M., Leder, O., Turner, D.- **Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn’s disease.** *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2014(2), (2014) 1–38.
- [77] Seidner, D. L., Lashner, B. A., Brzezinski, A., Banks, P. L., Goldblum, J., Fiocchi, C., Katz, J., Lichtenstein, G. R., Anton, P. A., Kam, L. Y., Garleb, K. A., Demichele, S. J.- **An oral supplement enriched with fish oil, soluble fiber, and antioxidants for corticosteroid sparing in ulcerative colitis: A randomized, controlled trial.** *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 3(4), (2005) 358–369.
- [78] Li, J., Chen, N., Wang, D., Zhang, J., Gong, X.- **Efficacy of vitamin D in treatment of inflammatory bowel disease.** *Medicine (Baltimore)*, 97(46), (2018) e12662.
- [79] Schreiner, P., Martinho-Grueber, M., Studerus, D., Vavricka, S. R., Tilg, H., Biedermann, L., on behalf of Swiss IBD net, an official working group of the Swiss Society of Gastroenterology- **Nutrition in Inflammatory Bowel Disease.** *Digestion*, 101(Suppl1), (2020) 120–135.
- [80] Yang, L., Weaver, V., Smith, J. P., Bingaman, S., Hartman, T. J., Cantorna, M. T.- **Therapeutic effect of vitamin d supplementation in a pilot study of crohn’s patients.** *Clinical Transl. Gastroenterol.*, 4(4), (2013) e33-8.

- [81] Siva, S., Rubin, D. T., Gulotta, G., Wroblewski, K., Pekow, J.- **Zinc Deficiency is Associated with Poor Clinical Outcomes in Patients with Inflammatory Bowel Disease.** *Inflammatory bowel diseases*, 23(1), (2017) 152–157.
- [82] Weiss, G. A., Hennet, T.- **Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis.** *Cellular and Molecular Life Sci.*, 74(16), (2017) 2959–2977.
- [83] Oka, A., Sartor, R. B.- **Microbial-Based and Microbial-Targeted Therapies for Inflammatory Bowel Diseases.** *Digestive diseases and sciences*, 65(3), (2020) 757–788.
- [84] Khare, T., Palakurthi, S. S., Shah, B. M., Palakurthi, S., Khare, S.- **Natural product-based nanomedicine in treatment of inflammatory bowel disease.** *International Journal Mol. Sci.*, 21(11), (2020) 1–22.
- [85] Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos - **Enfermedad inflamatoria intestinal.** *Punto Farmacológico*, 85 (2014) 1–44.

Anexo

Anexo I: Diferenças entre a DCr e a CoU.^[16]

Caraterísticas	Doença de Crohn	Colite ulcerosa
Localização	Qualquer área do TGI	Lesões contínuas que começam no reto Geralmente ocorre apenas no colón
Espessura	Envolvimento transmural	Afeta apenas a mucosa e a submucosa
Observações da colonoscopia	Lesões Cutâneas, Ulcerações, estreitamento,	Pseudopolipose, áreas de inflamação contínuas
Anemia	+	++
Dor abdominal	++	+
Sangramento Retal	+	++
Risco de cancro no colón	++	++++

+ - Mais comum ou prevalente