



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Diana Ponte Mendes

Relatórios de Estágio sob orientação do Dr. João Quaresma e da Doutora Lígia Ferreira e Monografia intitulada “O Impacto dos Probióticos nas Doenças Inflamatórias do Intestino” sob orientação da Professora Dra. Maria João Campos referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023



UNIVERSIDADE D  
**COIMBRA**

Diana Ponte Mendes

Relatórios de Estágio sob orientação do Dr. João Quaresma e da Doutora Lígia Ferreira e Monografia intitulada “O Impacto dos Probióticos nas Doenças Inflamatórias do Intestino” sob orientação da Professora Dra. Maria João Campos referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023

## Declaração de Autoria

Eu, Diana Ponte Mendes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2018288875, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O Impacto dos Probióticos nas Doenças Inflamatórias do Intestino” apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 5 de setembro de 2023.

Diana Ponte Mendes

(Diana Ponte Mendes)

## **Agradecimentos**

Aos meus pais, que sempre me apoiaram em tudo e, que sem eles este meu percurso não seria possível. Por estarem lá sempre quando preciso, por serem um pilar na minha vida e pelos valores que me passaram que fazem de mim a pessoa que sou hoje.

Ao Daniel, que sempre me apoiou e demonstrou orgulho no meu percurso pessoal e acadêmico, tornando-o ainda mais bonito.

À Juliana e à Nicole, pela forte amizade desenvolvida nestes últimos 5 anos e por todos os momentos que passámos juntas.

À minha madrinha, a Márcia, que sempre me acompanhou e pela amizade que levo para a vida.

À Inês e à Carol, por todos os momentos vividos.

Ao Dr. João e à restante equipa da Farmácia Paiva, pelo carinho com que me acolheram e por todo o apoio prestado.

À Doutora Lúcia e à restante equipa da Owlpharma, por todos os ensinamentos transmitidos e pela forma como me receberam.

À Dra. Maria João Campos, pelo auxílio e atenção prestada na execução da monografia.

Muito obrigada a todos!

## Índice

### Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas .....	7
1. Introdução .....	8
2. Análise SWOT .....	9
2.1 Forças .....	9
2.1.1 Plano de Estágio .....	9
2.1.2 Organização da Farmácia .....	10
2.1.3 Autonomia na Realização das Tarefas Propostas .....	12
2.1.4 Capacidade de Iniciativa na Implementação do Módulo Logístico da Nova Versão do Sifarma .....	12
2.2 Fraquezas .....	12
2.2.1 Localização .....	12
2.2.2 Reduzida Preparação de Medicamentos Manipulados .....	13
2.3 Oportunidades .....	14
2.3.1 Formações de aconselhamento de produtos cosméticos e suplementos alimentares .....	14
2.3.2 Contacto com o Programa Abem .....	14
2.4 Ameaças .....	15
2.4.1 Medicamentos com Dificuldade de Acessibilidade ou Indisponibilidade .....	15
2.4.2 Alteração do Preço dos Medicamentos .....	15
2.4.3 Lacunas no Conhecimento de Nomes Comerciais de Medicamentos .....	16
3. Casos Práticos .....	16
4. Referências Bibliográficas .....	21
5. Anexo .....	22

### Parte II - Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Lista de Abreviaturas .....	25
1. Introdução .....	26
2. Análise SWOT .....	27
2.1 Forças .....	27
2.1.1 Formações Internas .....	27
2.1.2 Autonomia na execução das tarefas .....	28
2.1.3 Contacto com dois departamentos diferentes .....	28
2.1.4 Equipa Jovem .....	30
2.2 Fraquezas .....	30
2.2.1 Escasso conhecimento da ferramenta <i>Microsoft Excel</i> .....	30
2.2.2 Não contacto com o departamento de Assuntos Regulamentares .....	30
2.2.3 Por vezes todos os elementos do departamento em teletrabalho .....	30
2.2.4 Imprevisibilidade do trabalho a desenvolver .....	30
2.3 Oportunidades .....	31
2.3.1 Contacto com o departamento de farmacovigilância .....	31
2.3.2 Plataformas da área farmacêutica .....	31
2.4 Ameaças .....	32
2.4.1 Plano de estudos do MICF .....	32
3. Conclusão .....	32
4. Referências Bibliográficas .....	33

## Parte III - Monografia

Lista de Abreviaturas .....	35
Resumo .....	36
Abstract .....	36
Metodologia de Pesquisa .....	37
1. Introdução .....	37
2. Patogênese das Doenças Inflamatórias Intestinais .....	37
2.1 Aspectos Imunológicos.....	39
3. Microbiota Intestinal .....	42
3.1 Eixo Cérebro-Intestino-Microbiota.....	44
3.2 Evolução da microbiota intestinal ao longo da vida .....	44
4. Microbiota Intestinal e DII.....	46
5. Diagnóstico das DIIs .....	48
5.1 Biossensores .....	48
6. Modo de atuação dos Probióticos.....	51
7. Influência dos Probióticos nas DIIs.....	53
7.1 Efeito da Mesalazina Combinada com Probióticos.....	55
7.2 Estudo VSL#3 .....	57
8. Perspetivas Futuras.....	58
8.1 Tratamento das DIIs .....	58
8.2 Tratamento com Probióticos nas DIIs.....	59
9. Intervenção Farmacêutica.....	59
10. Conclusão .....	60
11. Referências Bibliográficas.....	61

# Parte I

## Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



Sob orientação do Dr. João Rocha Quaresma

## **Lista de Abreviaturas**

**DPOC** - Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

**FFUC** - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

**FP** - Farmácia Paiva

**FPort** - Farmacopeia Portuguesa

**MICF** - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNSRM** - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

**MNSRM-EF** - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica com Venda Exclusiva em Farmácia

**PVP** - Preço de Venda ao Público

## I. Introdução

No segundo semestre do 5º ano os alunos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) realizam, obrigatoriamente, o seu estágio curricular em farmácia comunitária como parte parcial ou integral consoante as suas preferências. Destaco a importância desta unidade curricular pois, é nos dada oportunidade de aplicarmos alguns dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso e de nos aproximarmos do mundo profissional.

Realizei o meu estágio em farmácia comunitária na Farmácia Paiva (FP), em Pombal, sob orientação do Dr. João Rocha Quaresma e coorientação da restante equipa. O horário de funcionamento da FP é das 9h às 19h30 de segunda a sexta e das 9h às 13h ao sábado. A FP é obrigada a prestar serviço de regime permanente durante uma semana por cada mês, tendo em conta a proximidade ao serviço de urgência do Hospital de Pombal. Por isso, durante essa semana assegura a disponibilidade de medicamentos durante 24h. Também, nesse período têm de estar alerta às chamadas da linha 1400 que é uma linha de assistência farmacêutica, no fundo funciona como uma extensão do balcão da farmácia.

No espaço interior, a farmácia pode ser subdividida em duas partes, o *frontoffice*, do qual fazem parte a zona de atendimento e o gabinete de atendimento personalizado. A zona de atendimento é composta por 4 postos e um quinto posto destinado à venda de produtos cosméticos e maquilhagem. O gabinete de atendimento é destinado a consultas por parte de conselheiras de cosmética, serviços farmacêuticos, como a administração de injetáveis ou vacinas fora do plano nacional de vacinação, medição de parâmetros bioquímicos como a glicémia e o colesterol total, assim como para a realização de atendimentos com questões mais reservadas. Ainda na parte do *frontoffice*, a farmácia possui uma zona de exposição que contém produtos de saúde e bem-estar estando, portanto, ao acesso do utente. Na parte de trás do posto de atendimento existe uma zona de exposição de medicamentos não sujeitos a receita média (MNSRM) e medicamentos sujeitos a receita médica com venda exclusiva em farmácia (MSRM-EF).

A segunda zona corresponde ao *backoffice*, composta pela zona de gestão e aprovisionamento, laboratório, para a preparação de medicamentos manipulados, pelo armazém, local onde são arrumados os medicamentos, zona de receção de encomendas e ainda existe um quarto de descanso destinado ao horário noturno aquando do serviço permanente da farmácia.

O estágio foi realizado desde dia 4 de abril de 2023 até ao dia 28 julho de 2023. Decidi realizar o meu estágio na FP, tendo em conta a proximidade da mesma à minha casa, outro

motivo prende-se com o facto de já ter realizado o meu estágio de verão no meu 3º ano, em 2021 nesta mesma farmácia. Deste modo, já conhecia todos os elementos, a dinâmica e o método de funcionamento da farmácia. A parte de trás dos balcões de atendimento é destinada às funções de gestão e aprovisionamento, é o local onde estão arrumados os medicamentos e dispositivos médicos. Existe também uma zona específica destinada à receção de encomendas.

O presente relatório tem a forma de uma análise SWOT, cujo objetivo é destacar e avaliar, numa vertente interna as forças (*Strengths*), as fraquezas (*Weakness*), e numa vertente externa, as oportunidades (*Opportunities*) e as ameaças (*Threats*) que ocorreram durante o meu estágio em farmácia comunitária.

## 2. Análise SWOT



**Figura 1:** Análise SWOT do estágio curricular na Farmácia Paiva

### 2.1 Forças

#### 2.1.1 Plano de Estágio

Quando iniciei o meu estágio na FP ainda existia um plano de estágio definido pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC). No entanto, o diretor técnico propôs-me a elaboração de um manual de acolhimento ao estagiário, para que o mesmo pudesse ser determinado por mim e em conjunto com a restante equipa. Deste modo,

possíveis futuros estagiários poderão usufruir do mesmo, melhorando a sua integração na equipa e facilitando a adaptação da equipa à inclusão de um novo elemento, neste caso o estagiário. Assim, o estagiário terá sempre tarefas e objetivos a cumprir no decorrer do estágio. Esse mesmo manual encontra-se anexado ao presente relatório.

Iniciei o meu trabalho pela gestão e aprovisionamento, bastante facilitado pelo prévio estágio de verão realizado, portanto contactei com o programa Sifarma 2000<sup>®</sup> e, mais tarde com a nova versão do Sifarma, para o efeito. Rececionava e arrumava os medicamentos nas prateleiras respetivas, aplicando as Boas Práticas de farmácia, também geria as reservas, nesse caso, na versão mais recente do Sifarma. Assim, logo nos primeiros dias tive oportunidade de trabalhar com as duas versões do programa o que me facilitou imenso no decorrer do estágio. O Diretor Técnico também me deu a conhecer o Manual de Eficiência Operacional para me ajudar na realização do atendimento e na receção de encomendas. Este manual consta no Sifarma, sendo uma base teórica de como deve ser um atendimento ou uma receção de encomendas de excelência. O objetivo será a minimização de erros no decorrer destas tarefas, e, portanto, normalizar as tarefas entre todos os colaboradores.

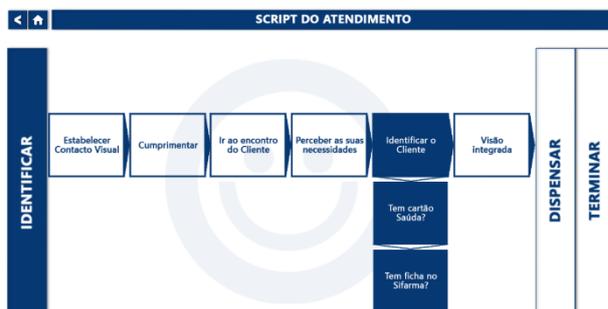
Na minha opinião, a versão mais recente do Sifarma é muito mais intuitiva e, por isso no decorrer do meu estágio a receção das encomendas que ao início era realizada na versão mais antiga, passou a ser feita na mais recente, portanto a toda a equipa da FP se adaptou muito bem à nova versão do Sifarma tanto no módulo de atendimento como no módulo logístico.

Considero esta primeira abordagem muito importante, pois quando iniciei a parte do atendimento senti-me muito mais preparada e segura no que toca à localização dos medicamentos na farmácia e senti muito mais à vontade a trabalhar no sistema Sifarma. Nesta primeira abordagem consegui relembrar alguns conceitos teóricos, associando os princípios ativos dos medicamentos ao seu mecanismo de ação e às suas indicações terapêuticas. Também comecei a associar os nomes comerciais ao princípio ativo, o que ao início não foi fácil. Adquiriti ainda as primeiras noções no que toca às diferentes metodologias de comparticipação.

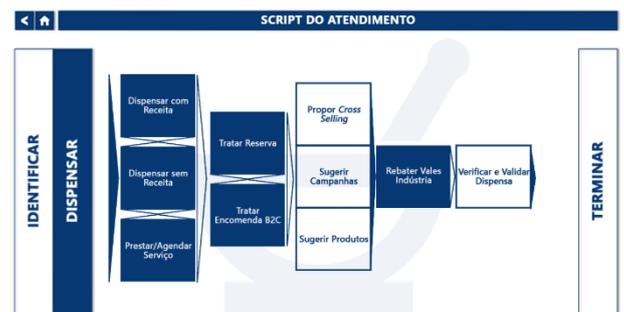
### **2.1.2 Organização da Farmácia**

Nos primeiros dias de estágio, o Dr. João Quaresma deu-me a conhecer a missão, a visão e os valores da FP, no fundo para me sentir o mais integrada possível e agir em conformidade com os mesmos ao longo do meu estágio. Também fiquei a conhecer a função

de cada colaborador na farmácia, pois apesar de terem tarefas em comum, há colaboradores que estão definidos para a gestão de prazos de validade e outros que estão numa vertente mais comercial, sendo que todas estas funções são necessárias e interdependentes. O objetivo do organograma funcional da farmácia é a distribuição de tarefas consoante o perfil de cada colaborador. O Dr. João Quaresma também me sugeriu a consulta do “Manual de Eficiência Operacional”, que se encontra no Sifarma 2000®, o que considerei extremamente importante para me guiar tanto na vertente de gestão de aprovisionamento como no atendimento. No fundo, é um manual que contém todos os passos a seguir durante a execução destas tarefas, cujo objetivo é atingir um atendimento de excelência.



**Figura 2:** Manual de Eficiência Operacional- Identificar



**Figura 3:** Manual de Eficiência Operacional- Dispensar



**Figura 4:** Manual de Eficiência Operacional-Terminar

Como já referi, em 2021 realizei o meu estágio de verão na FP, por isso já tinha ideia de como os medicamentos se encontram organizados e dispostos na mesma. Neste caso, encontram-se ordenados alfabeticamente por princípio ativo. Daí que a minha adaptação tenha sido relativamente rápida. Contudo quero destacar, que mesmo não tendo um contacto prévio ao estágio curricular, a adaptação é facilitada porque a farmácia encontra-se extremamente bem organizada. Logo nas primeiras semanas já conseguimos identificar rapidamente a localização dos muitos medicamentos que a farmácia dispõe, o que facilitou imenso quando iniciei o atendimento. Ainda assim, e como os produtos existentes na farmácia não são

estáticos, isto é, estão sempre a surgir produtos novos, houve a necessidade de se proceder a uma reorganização dos medicamentos no armazém. Posto isto, contribui para esta reorganização com o auxílio de alguns farmacêuticos, alargamos o espaço de reposição, tendo em consideração que necessitámos de *stocks* maiores devido à indisponibilidade de medicamentos.

### **2.1.3 Autonomia na Realização das Tarefas Propostas**

Como já referi anteriormente, realizei o meu estágio de verão na FP, pelo que já conhecia o seu funcionamento assim como toda a equipa. Deste modo, todo o processo de integração foi facilitado.

Ao longo do estágio, sempre foi promovida a minha autonomia, desde a realização das tarefas de *backoffice* até ao atendimento ao balcão. Destaco, que houve sempre total disponibilidade por parte de toda a equipa para me auxiliarem no que fosse necessário. Considero que esta autonomia me fez ganhar mais confiança em mim e, por isso senti que consegui mais facilmente, aplicar os meus conhecimentos teóricos na prática profissional.

### **2.1.4 Capacidade de Iniciativa na Implementação do Módulo Logístico da Nova Versão do Sifarma**

Quando iniciei o estágio, toda a equipa já trabalhava com a nova versão do Sifarma no que diz respeito ao módulo de atendimento. No entanto, toda a receção de encomendas era ainda realizada no Sifarma 2000®. Na altura, questionei o Dr. João Quaresma acerca da utilização do módulo logístico da nova versão do Sifarma, pelo que me colocou à vontade para esclarecer com o consultor da *Glantt* como se iria proceder então a receção de encomendas nesta versão. Assim, o Dr. Diogo, explicou-me o procedimento e a partir daí comecei a implementá-lo em conjunto com a restante equipa.

## **2.2 Fraquezas**

### **2.2.1 Localização**

Considero uma fraqueza, tendo em conta que a farmácia está localizada no centro da cidade de Pombal, mas perto da zona histórica. É uma zona essencialmente pedonal, portanto não há a facilidade de estacionamento. O que hoje em dia é extremamente importante principalmente para a população jovem, que prefere ter estacionamento por uma questão de praticidade.

### 2.2.2. Reduzida Preparação de Medicamentos Manipulados

Os medicamentos manipulados podem ser classificados como Fórmulas Magistrais, quando são preparados segundo uma receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina, ou Preparados Oficiais, quando o medicamento é preparado segundo indicações compendiais, de uma Farmacopeia ou Formulário<sup>1</sup>. O mercado dos medicamentos manipulados é cada vez menor e por isso a FP possui uma parceria com outra farmácia que possui um mercado maior de manipulados contendo um laboratório de maior dimensão e, portanto, com mais equipamentos. Portanto, é desta forma que a FP garante a acessibilidade destas preparações aos doentes, pois estas eram enviadas por transportadores chegando poucos dias após o seu pedido.

Assim sendo, a maior parte dos produtos manipulados eram preparados na outra farmácia, daí que não tenha tido oportunidade de realizar muitas preparações. Destaco, que quando eram pedidas estas preparações, existia o cuidado de me mostrarem o que iria ser preparado, os meus colegas também me explicavam o modo de preparação das formulações.

Ainda assim, tive oportunidade de realizar a preparação de uma pomada de ácido salicílico a 5%, a preparação era composta por ácido salicílico e vaselina branca, o procedimento foi executado segundo a técnica descrita na Farmacopeia Portuguesa (FPort). Todo o processo foi realizado com a supervisão de uma Farmacêutica.

Mais tarde, também preparei uma suspensão oral de trimetoprim a 1%, a preparação continha 1g de trimetoprim e 100ml de xarope comum. Todo o procedimento de preparação foi realizado tendo em consideração a técnica descrita na FPort. Foram realizados todos os testes descritos e a mesma estava em conformidade nos ensaios de verificação de cor, aspeto e pH. As indicações “agitar antes de usar” e “conservar no frigorífico” foram indicadas no rótulo.

No final das preparações, preenchemos toda a informação necessária, elaborámos o rótulo com as indicações respetivas e estabelecemos o valor, tendo por base a legislação de medicamentos manipulados, incluindo o fator F, implementado com o objetivo de valorizar o trabalho do farmacêutico na preparação de medicamentos manipulados.

## **2.3 Oportunidades**

### **2.3.1 Formações de aconselhamento de produtos cosméticos e suplementos alimentares**

Nas primeiras semanas de estágio iniciei as formações de aconselhamento de produtos cosméticos e suplementos alimentares que, neste caso eram dadas por vendedores e promotores das marcas em questão. As formações eram realizadas na farmácia, onde toda a equipa participava com interesse. Considero uma oportunidade ter tido estas formações, pois auxiliam o aconselhamento do farmacêutico nesta área tão vasta e tão útil no nosso trabalho. Notei um aumento de segurança da minha parte aquando da recomendação de determinados produtos. Apesar da farmácia ter uma pessoa especializada na área cosmética, a fim de fornecer um atendimento mais personalizado, as formações eram para todos. Desta forma, toda a equipa está preparada e devidamente informada para intervir da melhor forma possível. As primeiras formações foram com a marca SkinCeuticals®, de produtos cosméticos de elevada qualidade. Seguiu-se a formação com a marca Biocyte®, neste caso uma marca de suplementos que combatem e previnem o envelhecimento da pele, com formulações de colagénio e ácido hialurónico, essencialmente.

As formações foram extremamente profícuas através da ilustração de casos práticos, suscetíveis de nos surgirem na farmácia e não se cingiam à apresentação e descrição dos produtos. O que considerei extremamente útil na prática.

### **2.3.2 Contacto com o Programa Abem**

No decorrer do estágio, constatei em alguns atendimentos que havia utentes que possuíam um cartão que lhes permitia ter acesso gratuito aos medicamentos sujeitos a receita médica. O cartão serve para que o utente não se sinta discriminado face aos restantes utentes. Nessa altura, as minhas colegas farmacêuticas explicaram-me que existia o programa Abem, que eu na altura desconhecia por completo.

O objetivo deste programa Nacional é assegurar que todos os cidadãos têm acesso aos medicamentos que necessitam. Existem espalhadas por todo o país, entidades referenciadoras em cada município que identificam as famílias socialmente vulneráveis.

Portanto, os beneficiários do programa são pessoas que se encontram numa situação de carência económica, estes utentes possuem um cartão que os identifica como sendo beneficiários. O fundo solidário Abem provém de donativos de empresas, entidades

referenciadoras, farmácias Abem e cidadãos particulares. Estes donativos permitem que estas famílias obtenham gratuitamente todos os medicamentos que necessitam<sup>2</sup>.

## **2.4 Ameaças**

### **2.4.1 Medicamentos com Dificuldade de Acessibilidade ou Indisponibilidade**

No decorrer do estágio, uma das ameaças sentidas, prende-se com a presença de muitos medicamentos com dificuldade de acessibilidade, isto é, estavam disponíveis no mercado, mas em quantidade insuficiente face às necessidades. Neste caso, o médico consegue passar receita dos produtos por estes se encontrarem disponíveis, o que causou um grande transtorno ao doente e à farmácia, pois na maior parte dos casos não havia stock dos mesmos. Como por exemplo o Ovestin<sup>®</sup>, o Ozempic<sup>®</sup> e o Trulicity<sup>®</sup>. O Diretor Técnico e toda a restante equipa da farmácia, desde o início que fizeram os possíveis para garantir a medicação aos utentes habituais da farmácia. Assim, uma das estratégias adotadas no caso do Trulicity<sup>®</sup>, que sabemos que dura em média, cada caixa 2 semanas, portanto conseguíamos fazer o controlo da venda deste produto com base na análise do histórico do utente, víamos a data da última dispensa e percebíamos se já existia a necessidade de levar o produto novamente. No fundo, fizemos uma gestão regulada destes produtos, de modo a que todos os doentes que necessitam destes medicamentos possam ter acesso aos mesmos.

No que toca aos medicamentos indisponíveis, o médico não consegue passar receita dos mesmos, ou seja, os utentes chegavam à farmácia já com uma alternativa proposta pelo médico na tentativa de substituir o produto em falta.

### **2.4.2 Alteração do Preço dos Medicamentos**

Na altura da realização do meu estágio, havia muitos medicamentos a alterar o Preço de Venda ao Público (PVP). Esta mudança dificulta a organização e arrumação dos medicamentos, pois o objetivo é escoar primeiro os de preço antigo e só depois vender os que vêm com o preço alterado. Tornou-se um desafio para mim, que ao rececionar as encomendas, tive de ter em atenção destas alterações, foi-me explicado que só poderia alterar o PVP no Sifarma caso aquele medicamento tivesse o stock a zero. Também me instruíram para não juntar medicamentos iguais com preços diferentes de modo a não gerar confusão. Mais tarde, quando passei para o atendimento, verificava caixa a caixa para não existirem discrepâncias entre o valor no Sifarma e na caixa que estava a ser dispensada.

Com todas estas mudanças, considero que a FP se organizou bastante bem e tiveram a preocupação de me informar acerca de todas estas alterações para eu poder ajudá-los o melhor possível. No fundo, com o objetivo de minimizar os erros no atendimento e para haver o escoamento mais rápido possível dos produtos com PVP antigo.

### **2.4.3 Lacunas no Conhecimento de Nomes Comerciais de Medicamentos**

Uma das fraquezas sentidas, principalmente numa fase inicial do estágio, prende-se com o meu fraco conhecimento dos nomes comerciais dos medicamentos. No início, quando iniciei os atendimentos notei que era uma barreira, pois muitos utentes sabiam o nome comercial do medicamento, e eu não conseguia associar ao princípio ativo. No entanto, com o tempo e com o auxílio do sistema Sifarma, fui tomando cada vez mais conhecimento e passou a ser mais fácil fazer esta associação.

## **3. Casos Práticos**

### **Caso Prático I**

Senhora de 47 anos, com vermelhidão na pele na zona da axila, referiu estar com a pele assim há uns dias, referiu também que o seu início coincidiu com uma ida ao seu jardim cuidar das flores.

A pele apresentava-se vermelha e com pequenas bolhas, pelo que indicava a presença de um fungo. Depois questionei se sentia prurido, pelo que me confirmou que sim. Aconselhei um creme e uma pomada, o creme Canesten<sup>®</sup>, sendo o Clotrimazol um antifúngico e uma pomada com hidrocortisona, como a senhora não tinha receita dispensei a pomada Pandermil<sup>®</sup>, que é um produto MNSRM-EF. Expliquei-lhe que a pomada com hidrocortisona iria atuar a nível do prurido, aliviando-o e a pomada com clotrimazol como tem o antifúngico iria atuar ao nível do fungo já presente na pele, expliquei que devido à humidade da região a presença de fungos é muito comum. Recomendei a aplicação da pomada clotrimazol de manhã e a pomada com hidrocortisona à noite, durante 1 semana, caso não notasse melhoras teria de ir ao médico.

Para além disto, referi algumas medidas não farmacológicas, nomeadamente a aplicação de protetor solar na região lesada, pois a exposição solar prejudica o tratamento deste tipo de situações, também recomendei a aplicação de um creme hidratante após o tratamento.

No final do atendimento, a senhora pediu-me fenistil<sup>®</sup>, pelo que cedi-lho e expliquei que poderia aplicar na pele caso sentisse algum prurido associado a reações alérgicas e a picadas de insetos, mas que na sua situação atual, sendo um caso diferente não era aconselhado. Referi também que o fenistil<sup>®</sup> é indicado para queimaduras solares<sup>3</sup>.

## **Caso Prático 2**

Senhora 56 anos com herpes labial. Questionei se era a primeira vez ou se já era usual ter herpes. Pelo que me respondeu que possui herpes desde há 1 ano e referiu idas ao médico, sendo que este lhe receitou vários produtos e que, até à data nenhum tinha resultado. Perguntei o que já tinha tomado, mas não me soube responder, como era a primeira vez a ir à FP, não tinha histórico. Tinha vindo de uma consulta com receita de Valaciclovir 500mg, expliquei-lhe que este medicamento é um anti-viral e, portanto, iria atuar contra o herpes. O médico prescreveu a toma de um comprimido de 12 em 12 horas durante 5 dias, informei que o tratamento correspondia à totalidade da caixa. Questionei também se realizou a toma de algum antibiótico recentemente, pois poderia ser a causa do abaixamento do sistema imunitário, pelo que me respondeu negativamente.

Recomendei algumas medidas não farmacológicas, que achei relevantes, tendo em conta a persistência do problema nesta senhora. Aconselhei hidratação e proteção solar no lábio durante todo o ano. Referi também que o reforço do sistema imunológico é muito importante nestas situações, por exemplo um suplemento com Vitamina C e Equinácia, sendo que o primeiro contribui para o reforço do sistema imunológico e o segundo atua como um anti-viral de origem natural<sup>4</sup>.

## **Caso Prático 3**

Senhora 67 anos, deslocou-se à farmácia para fazer a medição do colesterol total e da glicémia. Referiu também que sente câibras nas pernas desde há umas semanas. A senhora apresentava-se em jejum como lhe havia sido indicado, pois para aferir o valor de colesterol total é necessário jejum de cerca de 8 horas, enquanto que a medição dos triglicéridos requer um jejum de 12 horas<sup>5</sup>. O valor do colesterol total foi de 269mg/dl, tendo em conta os valores de referência da *guideline* das dislipidémias, este valor deve encontrar-se abaixo de 190mg/dl<sup>6</sup>. Posto isto, concluímos que o colesterol total se encontrava bastante elevado. O valor da glicémia em jejum, de acordo com a *guideline* da diabetes, deve encontrar-se abaixo de 100mg/dl<sup>7</sup>. Ao realizar a medição, o resultado foi de 124mg/dl, portanto o valor também estava acima do recomendado.

A senhora referiu que nunca tomou medicação para a diabetes e que há algum tempo o médico lhe tinha receitado medicamentos para o colesterol, fui ver ao histórico e percebi que já tinha tomado Rovezix® 5mg + 10mg, portanto uma combinação de rosuvastatina com ezetimiba. A senhora decidiu parar a toma do medicamento devido às câibras que começou a sentir, pois associou-as à toma do mesmo, destaco que esta interrupção foi feita sem o conhecimento do médico. Com o decorrer do atendimento, a senhora acabou por me dizer que se deslocou a uma ervanária e que comprou um chá na tentativa de substituir o medicamento que havia parado de tomar. Questionei acerca do produto que adquiriu na ervanária, mas não me soube dizer, apenas referiu que também já tinha interrompido a sua toma.

Também questionei se tomava mais algum tipo de medicação para além do que já tinha mencionado, pelo que me disse que tomava comprimidos para a pressão arterial, fui ver ao histórico e percebi que tomava amlodipina 10mg, assim como a associação perindopril + indapamida 4mg + 1,25mg. Também mencionou a toma de medicamentos antidepressivos, como a fluoxetina 20mg.

Alertei a senhora que o chá que adquiriu na ervanária poderia ter causado interação com a medicação que faz habitualmente, por isso, disse-lhe que sempre que sentisse algum efeito indesejado associado à toma de medicamentos para se deslocar à farmácia e pedir aconselhamento.

Aconselhei a toma de um suplemento de magnésio para combater as câibras sentidas, cedi o Absorvit® Magnésio B6, como a senhora também mencionou cansaço, achei esta combinação a mais adequada para atuar nas duas vertentes<sup>8</sup>. No que concerne à posologia, referi que a toma pode ser realizada 2 vezes/dia, por exemplo 1 comprimido ao almoço e outro ao jantar.

Aconselhei a retomar a toma do Rovezix®, e recomendei nova medição do colesterol passadas 3 semanas para monitorizar os seus valores. Relativamente a medidas não farmacológicas, mencionei a importância da realização de uma caminhada diária e de ajustes na alimentação, nomeadamente a ingestão de menor quantidade de alimentos e o aumento do número de refeições ao longo do dia.

Estamos perante um caso grave de não adesão à terapêutica, por isso alertei a senhora para consultar sempre o farmacêutico ou o médico antes de realizar qualquer alteração na toma dos medicamentos.

#### **Caso Prático 4**

Um senhor com 62 anos, dirigiu-se à farmácia queixando-se de dores nas articulações. Pediu Voltaren® cápsulas moles para o alívio da dor. Também me questionou se podia tomar Brufen®, pelo que lhe respondi negativamente, pois não poderia tomar dois medicamentos diferentes com ação anti-inflamatória.

Questionei se as dores eram recorrentes e se já tinha tomado algo para o efeito, pelo que me respondeu afirmativamente, dizendo que já tinha tomado Brufen® anteriormente. Disse-lhe que as cápsulas têm ação imediata no alívio da dor, mas que atuam a curto prazo, deste modo aconselhei umas ampolas de glucosamina e condroitina para fortalecer a articulação ao invés de comprar as cápsulas. Cedi as ampolas Advancis JoinTrix SOS®, expliquei-lhe que deveria tomar uma ampola por dia após uma das refeições até ao final da embalagem, portanto seria um tratamento de um mês. Expliquei-lhe que teria de dissolver o conteúdo da ampola em meio copo de água. Estas ampolas são indicadas para o alívio da dor aguda e por isso, são utilizadas numa fase inicial do tratamento<sup>9</sup>.

Posto isto, disse ao senhor que o ideal seria após o término da embalagem iniciar o tratamento em comprimidos com o produto Advancis JoinTrix Plus® que atua mais ao nível da manutenção e não tanto em períodos de dor acentuada<sup>10</sup>.

#### **Caso Prático 5**

Senhor, 91 anos trazia receitas médicas passadas pela sua médica de família. Uma das receitas continha uma câmara expansora Aerochamber®. Noutra receita, tinha Symbicort Turbohaler® e Beta-Histina 24mg. Ainda trazia outra receita com Pulmiben Lisina®. Portanto, percebi que o senhor estava com uma infeção pulmonar tendo em conta os produtos que continham as receitas e o facto de não ter diagnóstico de Asma nem Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC).

Expliquei que as saquetas de Pulmiben Lisina® eram para dissolver num copo de água, uma vez por dia até ao final da embalagem. Relativamente, à bomba Symbicort Turbohaler®, constatei que a mesma não era a indicada para a câmara expansora, tendo em consideração que esta bomba é para utilizar sem a mesma, isto é, é a própria pessoa que faz a inspiração sem o auxílio da câmara expansora. Tendo em conta a idade do senhor, isto não seria possível, logo a receita não estava prescrita corretamente. Na altura, a Beta-Histina 24mg era um produto com dificuldade de acessibilidade e, portanto, teria de ser substituído por outro.

Deste modo, entrei em contacto com o centro de saúde de Pombal e consegui chegar ao contacto com a médica de família do senhor. Expliquei que a bomba adequada teria de ser a Symbicort Inalador<sup>®</sup>, forma farmacêutica pressurizada compatível com a câmara expansora, e informei a médica acerca da indisponibilidade da Beta-Histina de 24mg, pelo que esta prescreveu uma nova receita com o Symbicort Inalador<sup>®</sup> e Beta-Histina de 16mg que era a melhor alternativa de substituição.

De seguida, encaixei a bomba na câmara expansora e expliquei a técnica inalatória, portanto primeiro colocar a câmara na boca, de seguida carregar na bomba, respirar normalmente contanto 10 segundos. No final, recomendei que bochechasse a boca com água para remover os resíduos do corticosteroide.

Relativamente à Beta-Histina 16mg, disse ao senhor que para fazer o mesmo efeito, teria de tomar 3 comprimidos por dia, ao invés de 2 comprimidos que tomava com a Beta-Histina de 24mg.

Neste atendimento, tive oportunidade de colaborar com outros profissionais de saúde cumprindo o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. Passo a citar, “manter, no exercício da sua atividade e sem prejuízo da sua independência, as mais corretas relações com os outros profissionais de saúde, assumindo uma atitude de respeito mútuo, cooperação e confiança” e “trabalhar, enquanto membro de uma equipa, em articulação com os restantes profissionais de saúde, reconhecendo a especificidade das outras profissões e respeitando os limites impostos pela área de competência de cada uma”<sup>11</sup>.

#### 4. Referências Bibliográficas

1. **Medicamentos manipulados - INFARMED, I.P.** - [Consult. 20 jun. 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados>
2. **Como funciona – Abem Dignitude** - [Consult. 20 jun. 2023]. Disponível em [:https://abem.dignitude.org/como-funciona/](https://abem.dignitude.org/como-funciona/)
3. **Gama Fenistil** - [Consult. 20 jun. 2023]. Disponível em [:https://www.fenistil.pt/produtos.html?gclid=Cj0KCQjw9deiBhCIAARIsAHLjR2CANMyjXBtlq3Z7ON6F5mgis8wubFI4vFmIcl0Geo68t9aIWa2dFx4aAvbgEALw\\_wcB&gclsrc=aw.ds-](https://www.fenistil.pt/produtos.html?gclid=Cj0KCQjw9deiBhCIAARIsAHLjR2CANMyjXBtlq3Z7ON6F5mgis8wubFI4vFmIcl0Geo68t9aIWa2dFx4aAvbgEALw_wcB&gclsrc=aw.ds-)
4. **Advancis Vitamina C + Equinácea | Advancis** - [Consult. 20 jun. 2023]. Disponível em [:https://www.advancispharma.com/pt/sistema-respiratorio-imunitario/vitamina-c-equinacea/](https://www.advancispharma.com/pt/sistema-respiratorio-imunitario/vitamina-c-equinacea/)
5. **Análises ao sangue: jejum | CUF** - [Consult. 20 jun. 2023]. Disponível em [:https://www.cuf.pt/mais-saude/analises-ao-sangue-jejum](https://www.cuf.pt/mais-saude/analises-ao-sangue-jejum)
6. ESC SOCIEDADE EUROPEIA DE CARDIOLOGIA - Recomendações de Bolso de 2019 da ESC - Dislipidemias. **European Heart Journal**. 2019) 1–56
7. COSENTINO, Francesco *et al.* - 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. **European Heart Journal**. ISSN 15229645. 41:2 (2020) 255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486
8. **Nutrientes Essenciais - Absorvit Magnésio B6 | Absorvit Vitaminas** - [Consult. 20 jun. 2023]. Disponível em [:https://www.absorvit.com/produtos/nutrientes-essenciais/magnesio-b6/](https://www.absorvit.com/produtos/nutrientes-essenciais/magnesio-b6/)
9. **Advancis Joints SOS - Ossos e Articulações | Advancis** - [Consult. 20 jun. 2023]. Disponível em [:https://www.advancispharma.com/pt/ossos-e-articulacoes/joints-sos/](https://www.advancispharma.com/pt/ossos-e-articulacoes/joints-sos/)
10. **Advancis Joints Plus - Ossos e Articulações | Advancis** - [Consult. 20 jun. 2023]. Disponível em [:https://www.advancispharma.com/pt/ossos-e-articulacoes/joints-plus/](https://www.advancispharma.com/pt/ossos-e-articulacoes/joints-plus/)
11. **Regulamento n.º 1015/2021, de 20 de dezembro | DR** - [Consult. 20 jun. 2023]. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/regulamento/1015-2021-176147634>

## 5. Anexo

### Manual de Acolhimento de Estagiários

#### Objetivos:

- ✓ Criação de um plano para o estagiário;
- ✓ Melhoria e maior rapidez na sua integração;
- ✓ Simplificar a inclusão do estagiário por parte do orientador do estágio e restante equipa da farmácia;
- ✓ Tornar o estágio mais dinâmico e objetivo no que toca à execução das tarefas;

#### Pré-estágio:

- Contacto estagiário – farmácia
- Contacto faculdade – farmácia (para confirmação do estágio)
- Reunião com o Diretor Técnico para esclarecimento de dúvidas e definição do horário e tempo de estágio

#### Estágio:

- 1ª Semana (Semana de Acolhimento)
  - 
  - Conhecimento e integração com os elementos da equipa da farmácia;
  - Noção do sistema organizacional da farmácia (como os medicamentos estão organizados, por princípio ativo, marca...);
  - Noção do trabalho desempenhado por parte dos elementos da equipa da farmácia;
  - Reposição de medicamentos nas prateleiras;
  - 1º contacto com o sistema Sifarma;
  - Gestão e Receção de encomendas;
  - Gestão das reservas;
- 2ª Semana (1º Contacto com o Atendimento)
  - Continuação do trabalho desenvolvido na 1ª semana;
  - 1º contacto com o atendimento (assistência de atendimentos, ainda sem intervenção direta);
  - Maior noção da localização dos medicamentos na farmácia;
  - Gestão e contagem de stocks;
  - Registo da T do termohigrómetro no sistema;
- 3ª Semana (Início do Atendimento acompanhado)
  - 
  - Continuação do trabalho desenvolvido nas semanas anteriores;

- Início do atendimento com auxílio e acompanhamento de um colega da equipa da farmácia, agora com intervenção e contacto direto com o utente;
  
- 4ª Semana (Início do Atendimento Autónomo)
  - Continuação do trabalho desenvolvido nas semanas anteriores;
  - Início do atendimento autónomo, início do diálogo direto com o utente e aconselhamento farmacêutico;
  - Determinação das necessidades do utente para além do que nos solicita (objetivo a desenvolver daqui por diante).

# Parte II

## Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica



Sob orientação da Doutora Lígia Ferreira

## **Lista de Abreviaturas**

**AIM** - Autorização de Introdução no Mercado

**AR** - Assuntos Regulamentares

**ARM** - Assuntos Regulamentares do Medicamento

**CTD** - *Common Technical Document*

**EMA** - Agência Europeia do Medicamento

**EMC** - Electronic Medicines Compendium

**ERA** - *Environmental Risk Assessment*

**FDA** - *Food & Drug Administration*

**FI** - Folheto Informativo

**FV** - Farmacovigilância

**HMA** - Heads of Medicines Agencies

**HPRA** - Health Products Regulatory Authority

**MedDra** - *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

**MICF** - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**Owlpharma** - Owlpharma- Consulting, Lda.

**PSURs** - *Periodic Safety Update Reports*

**QRD** - *Quality Review of Documents*

**RCM** - Resumo das Características do Medicamento

**REP** - Revisão Excepcional de Preços

**SWOT** - *Strengths, Weakness, Opportunities, Threats*

## I. Introdução

O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), contempla a unidade curricular de Estágio no segundo semestre do 5º ano, e, portanto, os alunos têm que, obrigatoriamente realizar estágio em farmácia comunitária, tendo a possibilidade de escolher realizar um segundo estágio numa área distinta.

A carreira de farmacêutico comunitário é apenas uma das opções que o nosso curso proporciona. Podemos ingressar por diversas áreas, tais como, as análises clínicas, a farmácia hospitalar, indústria farmacêutica, entre outras.

Ao longo do meu percurso académico, sempre tive a intenção de experimentar o maior número de áreas possível, na tentativa de perceber qual seria a minha vocação. Durante o curso, as unidades curriculares de Assuntos Regulamentares do Medicamento (ARM) e Farmacovigilância (FV), despertaram o meu interesse.

Assim, no primeiro estágio curricular do 5º ano, candidatei-me ao estágio em indústria farmacêutica na Owlpharma - Consulting, Lda. (Owlpharma), e fui colocada no departamento Médico-Científico. A Owlpharma é uma consultora farmacêutica subdividida em quatro departamentos, Assuntos Regulamentares (AR), FV, Garantia de Qualidade e, por fim o departamento Médico-Científico. Foi fundada em 2013 e atualmente tem dois escritórios, um em Coimbra, na Avenida da Guarda Inglesa e outro em Lisboa, na Rua Padre Américo. É notório o crescimento desta empresa, tendo em conta o aumento crescente do número de colaboradores e, atendendo ao seu reconhecimento, através a atribuição dos prémios “Empresa Gazela”, “PME líder” e “PME Excelência” que distinguem empresas jovens com elevado crescimento e desempenhos superiores<sup>1</sup>.

O presente relatório, tem como propósito descrever as atividades desempenhadas neste estágio curricular que decorreu desde o dia 9 de janeiro de 2023 até dia 31 de março de 2023, sob a orientação da Doutora Lígia Ferreira. O relatório tem por base uma análise SWOT, onde serão avaliados de forma crítica, as forças (*Strengths*), as fraquezas (*Weakness*), as oportunidades (*Opportunities*) e as ameaças (*Threats*), que decorreram ao longo do estágio.

## 2. Análise SWOT



**Figura 5:** Análise SWOT do estágio curricular na Owlpharma

### 2.1 Forças

#### 2.1.1 Formações Internas

Quando iniciei o estágio na Owlpharma, eu e as minhas colegas recebemos uma série de formações para uma melhor contextualização da empresa, bem como, do trabalho executado nos diferentes departamentos. O que considero uma vantagem, para uma melhor compreensão na execução das tarefas futuramente propostas.

Inicialmente, tivemos uma formação em AR, onde nos foram explicados os pontos fulcrais da área, nomeadamente no que toca, às *guidelines* que constam na *European Medicines Agency (EMA)*, aos dossiers do medicamento no formato *Common Technical Document (CTD)*, aos tipos de Autorização de Introdução no Mercado (AIM), bem como às renovações AIM. Também nos foi dada uma formação acerca das informações dos medicamentos que constam no Resumo das Características do Medicamento (RCM), no Folheto Informativo (FI) e no Rótulo. Destacando, que toda esta informação obedece às características do *Quality Review of Documents (QRD)*.

Também recebemos uma formação de FV, onde nos foram apresentadas as definições e conceitos base, nomeadamente, reações adversas, usos *off-label*, entre outros. Ainda nesta área tivemos uma formação em pesquisa de literatura, tendo por objetivo a monitorização da segurança dos medicamentos comercializados pelos clientes da Owlpharma, titulares de AIM.

Destaco também, que recebi bastantes formações específicas do departamento Médico-Científico e sempre que me era proposta uma tarefa diferente, forneciam-me todas as informações necessárias para a sua execução.

### **2.1.2 Autonomia na execução das tarefas**

Logo no primeiro dia de estágio foram-me fornecidos um computador e um monitor para poder realizar as tarefas propostas de forma independente. Antes da execução de qualquer tarefa nova era-me dada uma explicação e contextualização do trabalho a ser executado, isto é, havia a preocupação de me explicarem o porquê daquela tarefa ter de ser desenvolvida. Considerei uma mais-valia, tendo em conta, que o trabalho realizado por uma consultora era totalmente desconhecido para mim. Aprendi, por exemplo, acerca das obrigações legais a que os titulares de AIM estão sujeitos. A comunicação era efetuada através do *Google Chat* (por escrito ou através de videoconferência), plataforma onde expunha as minhas dúvidas, destaco a prontidão das respostas e a disponibilidade para esclarecer todas as minhas questões. Aquando do término de cada tarefa, o meu trabalho era revisto, e após a revisão, era-me dado *feedback*, o que, a meu ver é uma enorme vantagem, para conseguir perceber as minhas falhas, e assim aperfeiçoar o meu trabalho.

### **2.1.3 Contacto com dois departamentos diferentes**

Como já referi anteriormente, a Owlpharma subdivide-se em quatro departamentos diferentes. Desta forma, ao longo do meu estágio, tive a oportunidade de desempenhar tarefas no departamento Médico-Científico e no departamento de FV.

#### Médico-Científico

Foi o departamento onde mais trabalhei, executei inúmeras tarefas, das quais destaco:

- Realização de traduções de documentos científicos.
- Elaboração de relatórios, como *Periodic Safety Update Reports (PSURs)*, *Environmental Risk Assessment (ERA)*, bem como Relatórios de Similaridade.
- Execução dos módulos 2.4 e 2.5 referentes ao CTD.
- Elaboração de tarefas relacionadas com a Revisão Excecional de Preços (REP) de algumas substâncias ativas.
- Pesquisa da literatura, ou seja, analisar toda a informação de interesse disponível em bases de dados científicas, como, por exemplo a *Pubmed*.

Relativamente aos PSURs, estes apresentam uma análise da relação benefício-risco do produto em questão, relativamente a novas informações de segurança. Novas informações fornecidas por profissionais de saúde e literatura podem justificar a necessidade da investigação de um determinado efeito adverso ou interação do produto. Assim o objetivo destes relatórios será a proteção da saúde pública<sup>2</sup>.

No que diz respeito ao ERA, este relatório tem como principal objetivo detalhar os riscos da substância ativa em questão para o meio ambiente<sup>3</sup>.

Os Relatórios de Similaridade comparam o produto em questão com um medicamento órfão em comercialização. Este último tem um período de exclusividade de mercado de 10 anos e, portanto, nesse período não pode ser comercializado nenhum outro produto similar com a mesma indicação terapêutica. A finalidade dos Relatórios de Similaridade é provar que o produto em questão não é igual aos medicamentos órfãos que já existem no mercado<sup>4</sup>.

O módulo 2.4 do CTD diz respeito à parte não clínica do dossier do medicamento, isto é a pesquisa prende-se com estudos realizados em animais. Enquanto que, o módulo 2.5 corresponde à parte clínica do dossier, neste caso é centrado em estudos feitos em humanos. Para a elaboração destes módulos, realizei uma pesquisa da literatura onde selecionava os artigos relevantes para cada módulo. Selecionava os que referiam eficácia nas indicações terapêuticas, segurança, bem como estudos de farmacocinética<sup>5</sup>.

Os pedidos de REP, consistem na autorização de preços superiores aos que se encontram atualmente aprovados. Por isso, o objetivo será provar que o produto em questão contem características, como indicação terapêutica, dosagem, demonstração de eficácia e segurança que justificam essa alteração de preço<sup>6</sup>.

### Farmacovigilância

Realizei tarefas neste departamento tendo em conta o elevado volume de trabalho a que estavam sujeitos. A pesquisa semanal de literatura nacional foi um dos trabalhos desempenhados, que consiste em analisar os artigos que foram publicados pelas revistas na respetiva semana. Portanto, é elaborado um pequeno resumo, referindo a sua relevância em termos de reações adversas, usos *off-label*, falta de eficácia, informação de segurança, por exemplo, pelo uso em crianças, idosos ou grávidas do medicamento em questão. Também realizei algumas traduções de casos clínicos. Adicionalmente, trabalhei com o *PVsearch*<sup>7</sup>, uma plataforma interna da Owlpharma.

#### **2.1.4 Equipa Jovem**

Os colaboradores da Owlpharma são todos bastantes jovens, sendo, sem dúvida, uma grande vantagem para todos os estagiários que por lá passem. É uma equipa jovem, dinâmica, motivada e profissional. Destaco o ótimo ambiente no escritório, o que me ajudou imenso, tendo em conta, que durante três meses foi o meu local de trabalho, portanto, a minha integração foi imediata.

### **2.2 Fraquezas**

#### **2.2.1 Escasso conhecimento da ferramenta *Microsoft Excel***

Um dos pontos menos positivos que assinalo, está relacionado com o meu escasso conhecimento da ferramenta *Microsoft Excel*. Ao longo do estágio, executei várias tarefas que envolviam trabalhar neste programa, por isso ao início tive alguma dificuldade. Com o tempo, fui melhorando, mas sinto que preciso de formações adicionais para estar mais à vontade com esta ferramenta que é uma importante ferramenta de trabalho.

#### **2.2.2 Não contacto com o departamento de Assuntos Regulamentares**

Devido ao elevado volume de trabalho nos departamentos de Farmacovigilância e no departamento Médico-Científico, não surgiu a oportunidade de trabalhar neste departamento. No entanto, e como já referi, recebi formações iniciais de AR, o que me permitiu obter uma noção das tarefas desempenhadas na área de AR.

#### **2.2.3 Por vezes todos os elementos do departamento em teletrabalho**

A Owlpharma funciona em regime híbrido, ou seja, a maioria dos colaboradores trabalham presencialmente dois dias por semana, sendo que os restantes dias são em teletrabalho. Como o departamento Médico-Científico é o que tem menor número de elementos, havia dias onde não tinha ninguém presencial no escritório. Contudo, toda a equipa se mostrou disponível para me ajudar no que precisasse e os elementos do departamento Médico-Científico respondiam às minhas questões no imediato via *Google Chat* e assim, a distância foi colmatada.

#### **2.2.4 Imprevisibilidade do trabalho a desenvolver**

O trabalho a desempenhar numa consultora farmacêutica é extremamente imprevisível, pois não se preveem as tarefas a desempenhar nem o volume de trabalho. No

decorrer do meu estágio, no departamento Médico-Científico, houve períodos de grande volume de trabalho alternados de períodos de menos trabalho. Contudo, nestes últimos, desempenhei tarefas no departamento de farmacovigilância, como já referi anteriormente. O que se tornou bastante proveitoso na minha aprendizagem e conhecimento nesta área.

## **2.3 Oportunidades**

### **2.3.1 Contacto com o departamento de farmacovigilância**

Devido ao grande volume de trabalho neste departamento, foi-me solicitada a execução de algumas tarefas que já mencionei anteriormente. Logo, o meu estágio tornou-se mais versátil e abrangente na execução das tarefas propostas. Deste modo, ganhei motivação para a realização do trabalho pedido, pois era rara a altura em que elaborava a mesma tarefa durante um longo período.

### **2.3.2 Plataformas da área farmacêutica**

Para a realização das tarefas que me foram propostas pelo departamento Médico-Científico, era necessário contactar com algumas plataformas da área farmacêutica. Como por exemplo, o *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)*. As pesquisas na literatura eram realizadas na *PubMed*. Para a execução desta tarefa, tive oportunidade de contactar com um programa que, até à data, desconhecia, o *Zotero*. Este é uma ferramenta auxiliar na transferência dos artigos disponíveis na *Pubmed* para um ficheiro *Excel* preparado para ser analisado. Tive também a oportunidade de trabalhar, através de realização de pesquisas para temas específicos, em *websites* como o *Infomed*, *EMA*, *DrugBank*, *PubChem*, *Health Canada* e *Food & Drug Administration (FDA)*. Contactei ainda com o *website* *Heads of Medicines Agencies (HMA)*, *Electronic Medicines Compendium (EMC)*, assim como com o *Health Products Regulatory Authority (HPRA)*. Senti que aprendi imenso, pois nunca tinha tido contacto com estas plataformas que são grandes auxiliares na realização dos trabalhos que realizei. Posto isto, desenvolvi competências e conhecimento para procurar informação fidedigna.

Destaco que praticamente todos os trabalhos que realizei eram em inglês, assim adquiri mais algumas competências linguísticas.

## **2.4 Ameaças**

### **2.4.1 Plano de estudos do MICF**

Como já abordei anteriormente, a FFUC proporciona aos seus alunos a realização de estágio curricular na área da Indústria Farmacêutica. No entanto, sinto que ao longo do curso existem poucas unidades curriculares que nos elucidam acerca desta área tão vasta. Temos apenas a unidade curricular de ARM e FV, somente no segundo semestre do 4ºano e no primeiro semestre do 5ºano, respetivamente. O que, na minha opinião poderia ser alargado.

Portanto, o plano de estudos do MICF, continua focado nas áreas de Farmácia Comunitária e Farmácia Hospitalar. Tendo em conta que, os alunos que decidem realizar estágio curricular na área da Indústria Farmacêutica, têm de realizar mais horas no estágio de Farmácia Comunitária, comparativamente aos alunos que optam por Farmácia Hospitalar. Assim sendo, o estágio em Indústria Farmacêutica não é devidamente reconhecido.

## **3. Conclusão**

A realização do estágio na Owlpharma, foi, sem dúvida, uma parte importante e profícua no meu percurso académico. Por isso, desde já, agradeço à FFUC pela oportunidade e à Owlpharma pela forma como me receberam e por todos os ensinamentos que me passaram no decorrer do estágio. Aprofundei o meu conhecimento nesta área, principalmente no que concerne aos departamentos para os quais trabalhei, o que me permitiu evoluir a nível profissional e pessoal.

O balanço que faço do estágio na Owlpharma é bastante positivo, tendo em consideração os conhecimentos e ferramentas que adquiri, que me enriqueceram a nível pessoal e complementaram o meu plano curricular.

Não poderia concluir o meu relatório, sem agradecer a toda a equipa da Owlpharma, com destaque à Doutora Lígia Ferreira, à Doutora Andreia Mónico, à Doutora Sara Oliveira e à Dra. Ana Rita Félix, da parte do departamento Médico-Científico. No que toca ao departamento de FV, destaco a Dra. Daniela Gomes. Agradeço por todos os ensinamentos que me transmitiram, sem dúvida, que os irei levar para a minha vida profissional.

#### 4. Referências Bibliográficas

1. **Owlpharma — About us** - [Consult. 22 abr. 2023]. Disponível em :<https://www.owlpharma.pt/about>
2. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VII-Periodic safety update report (Rev 1) Date for coming into effect of first version Date for coming into effect of Revision 1\* (for PSURs with data lock point after 12 December 2013) - 2013)
3. CHMP - corr 2 I \* COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) GUIDELINE ON THE ENVIRONMENTAL RISK ASSESSMENT OF MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE DISCUSSION IN THE SAFETY WORKING PARTY. 2006)
4. LIIKANEN, Erkki - Criteria for designation I. **Official Journal of the European Communities**. L 103/5:847 (2000) 5–8
5. Notice to Applicants Medicinal products for human use - [s.d.]
6. **Revisões de preços - INFARMED, I.P.** - [Consult. 6 jun. 2023]. Disponível em :[https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/avaliacao-economica/regulamentacao-preco-medicamentos/revisao\\_precos](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/avaliacao-economica/regulamentacao-preco-medicamentos/revisao_precos)
7. **Landing** - [Consult. 6 jun. 2023]. Disponível em :<https://www.pvsearch.pt/>

# **Parte III**

## **Monografia**

“O Impacto dos Probióticos nas Doenças Inflamatórias do Intestino”

Sob orientação da Dra. Maria João Campos

## **Lista de Abreviaturas**

**5-ASA** - Mesalazina

**ABs** - Ácidos Biliares

**CDs** - Células Dendríticas

**Células Th** - Células T helper

**Células Treg** - Células T-Reguladoras

**CoU** - Colite Ulcerosa

**Cox-2** - Ciclooxygenase-2

**DC** - Doença de Crohn

**DII** - Doença Inflamatória Intestinal

**DIIs** - Doenças Inflamatórias Intestinais

**EMA** - *European Medicines Agency*

**FDA** - *Food and Drug Administration*

**HHA** - Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

**IgA** - Imunoglobulina-A

**IL** - Interleucina

**NF-kB** - Fator Nuclear kB

**NO** - Óxido Nítrico

**RNAi** - RNA de interferência

**ROS** - Espécies Reativas de Oxigênio

**Sipa** - Proteína A da Camada Superficial

**TGF** - Fator de Crescimento Transformador

**UE** - União Europeia

## **Resumo**

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DIIs) são patologias crônicas que afetam o trato gastrointestinal. A sua incidência em alguns países, tem vindo a aumentar nos últimos anos. Apesar de não existir uma única causa para as DIIs, as evidências indicam que a disbiose intestinal poderá estar relacionada com a patogénese destas doenças. Na tentativa de encontrar alternativas para o tratamento das DIIs, desenvolveram-se vários estudos com probióticos para perceber o seu potencial na terapêutica das DIIs. O presente trabalho, consiste numa revisão da literatura em que é exemplificado o papel dos probióticos nas DIIs, sendo, portanto apresentados alguns estudos efetuados em humanos para o efeito.

**Palavras-Chave:** Probióticos, Doença Inflamatória Intestinal, Disbiose, Microbiota.

## **Abstract**

Inflammatory Bowel Diseases (IBDs) are chronic pathologies that affect the gastrointestinal tract. Its incidence in some countries has been increasing in recent years. Although there is no specific cause for IBDs, evidence indicates that intestinal dysbiosis may be related to the pathogenesis of these diseases. In an attempt to find alternatives for the treatment of IBD, several studies have been carried out on probiotics to understand their potential in the treatment of IBD. The present work consists of a systematic review of the literature in which the role of probiotics in IBD is exemplified, and therefore, some studies carried out in humans for this purpose are presented.

**Keywords:** Probiotics, Inflammatory Bowel Disease, Dysbiosis, Microbiota.

## **Metodologia de Pesquisa**

Para a elaboração deste trabalho, utilizaram-se as bases de dados “Pubmed” e “Web of Science”. Apenas foram incluídos os artigos publicados nos últimos 5 anos. A partir daí, com o auxílio da plataforma Scimago selecionaram-se os artigos pertencentes às revistas de quartil 1 ou 2. Deu-se preferência a artigos que continham estudos efetuados em humanos.

### **1. Introdução**

As DIIs são doenças inflamatórias crônicas que se subdividem em dois tipos, a Colite Ulcerosa (CoU) e a Doença de Crohn (DC)<sup>1</sup>. Estas duas patologias apresentam algumas diferenças entre si<sup>2</sup>, enquanto que a CoU afeta apenas o intestino grosso e o reto, apresentando segmentos contínuos de inflamação, a DC tem um caráter descontínuo no que diz respeito à inflamação e pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal, desde a cavidade oral até ao ânus<sup>3</sup>.

A prevalência destas patologias tem vindo a aumentar nos últimos anos, principalmente nos países desenvolvidos. As DIIs são doenças imprevisíveis, em que há alternância de estados de exacerbação com estados de remissão<sup>4</sup>. Como ainda não existe cura, as terapias utilizadas têm como objetivo prolongar as fases de remissão o maior tempo possível<sup>3</sup>, para que os doentes possam ter qualidade de vida mesmo sendo portadores de DIIs.

Dado o caráter multifatorial das DIIs e a não descoberta de uma causa para as patologias, surgiu a necessidade de criar alternativas às terapêuticas convencionais de imunomoduladores, corticosteroides e aminosalicilatos. Deste modo, os probióticos começaram a ser estudados como alternativa ou complemento na terapia das DIIs.

O presente trabalho tem como objetivo avaliar o impacto que os probióticos apresentam nas DIIs. São descritos alguns estudos realizados em humanos com este intuito e através dos seus resultados pode-se aferir acerca das vantagens e inconvenientes da utilização de probióticos nestas patologias.

### **2. Patogénese das Doenças Inflamatórias Intestinais**

O termo DII (doença inflamatória intestinal) foi estabelecido na década de 1970, especificamente para unificar a compreensão das doenças do trato gastrointestinal<sup>3</sup>. A DII é uma condição inflamatória crónica recorrente do intestino sem regimes terapêuticos eficientes<sup>5</sup>. Isto é, os tratamentos atuais possuem uma eficiência temporária cujo objetivo é

aliviar as complicações sintomáticas da patologia, tendo em consideração que esta não tem cura<sup>6</sup>.

A CoU e a DC, são os dois principais tipos de DII<sup>1</sup>. São caracterizadas por inflamação intestinal recorrente, provocando lesões cumulativas e progressivas na parede intestinal e, conseqüentemente, poderão provocar disfunção intestinal<sup>5</sup>. Estas duas patologias apesar de possuírem algumas características comuns, apresentam diferenças significativas<sup>2</sup>. A CoU é restrita ao colón, também conhecido por intestino grosso, e ao reto, possuindo um carácter contínuo<sup>3,4</sup>. Enquanto que, a DC pode-se manifestar em qualquer parte do trato gastrointestinal<sup>2,7</sup>, desde a cavidade oral até ao ânus<sup>3</sup>, tendo um carácter descontínuo, isto é partes inflamadas alternam com partes não inflamadas<sup>3</sup>.

A primeira descrição de CoU ocorreu em 1859, quando *Samuel Wilks* usou o termo “colite ulcerosa”. A DC recebeu o nome de *Burrill B. Crohn*, que em 1932, juntamente com *Leon Ginzburg* e *Gordon D. Oppenheimer*, introduziram uma descrição da patologia<sup>3</sup>.

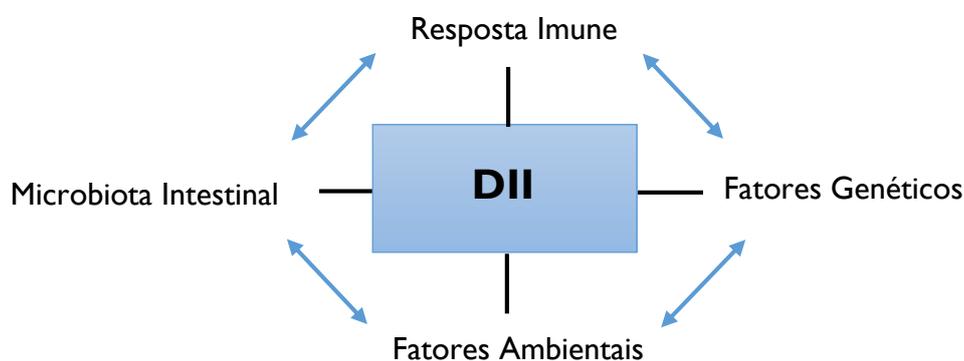
Inicialmente, a DII estava associada a países altamente desenvolvidos<sup>3</sup>, nos dias de hoje é considerada um problema de saúde pública mundial, tendo em conta o aumento da sua prevalência<sup>8</sup>, principalmente na Europa e na América do Norte<sup>9</sup>. Estima-se que na segunda metade do século XXI, atinja números de 6 a 10/ 100000 habitantes/ano na Europa<sup>10</sup>. A DII tem menor incidência nos países em desenvolvimento e 6,8 milhões de pessoas em todo o mundo vivem com a doença<sup>2</sup>. Calcula-se através de alguns estudos efetuados, também que 3 milhões de pessoas na Europa, 3 milhões de americanos e 80 000 australianos sejam afetados pela DII<sup>3</sup>.

A barreira mucosa formada pelas células epiteliais intestinais é uma defesa, isolando as bactérias das células imunes do hospedeiro. A alteração da membrana epitelial aumenta a sensibilidade à infeção<sup>11</sup>. Desta forma, quando o sistema imunológico é perturbado, pode ocorrer inflamação, como acontece nas DIIs. Nestas patologias, a lesão inicial à barreira mucosa e ao epitélio intestinal leva a um aumento da permeabilidade intestinal. Facilitando, por sua vez, a exposição de bactérias intestinais, patógenos e antigénios alimentares a células do sistema imunológico, como neutrófilos, macrófagos e Células Dendríticas (CDs). O aumento do número de células imunes no local, leva à progressão da inflamação<sup>12</sup>.

As patologias caracterizam-se por estados de exacerbação e remissão<sup>4</sup>, sendo um dos objetivos terapêuticos prolongar a fase de remissão o mais possível<sup>3</sup>. A etiologia destas patologias é multifatorial<sup>13</sup>. A causa das DIIs permanece desconhecida, contudo a disbiose da

microbiota intestinal e a ruptura da homeostase entre bactérias intestinais nocivas e protetoras, poderão estar relacionadas com o surgimento da DII<sup>2,13</sup>.

A disbiose intestinal refere-se a diferenças na composição e atividade da microbiota intestinal que, por meio de mudanças qualitativas e quantitativas nas próprias bactérias intestinais, mudanças nas suas atividades metabólicas ou alterações na sua distribuição local, têm efeitos prejudiciais na saúde do hospedeiro<sup>11</sup>. A disbiose está estritamente interrelacionada com vários aspectos da fisiopatologia das DIIs<sup>14</sup>, tais como, a integridade da barreira epitelial, as infecções oportunistas e a regulação negativa de produtos bacterianos anti-inflamatórios no lúmen intestinal<sup>15</sup>.



**Figura 6:** Fatores de risco para o desenvolvimento de DII<sup>16</sup>

## 2.1 Aspectos Imunológicos

Várias células do sistema imunitário e fatores inflamatórios participam no início da DII. A cooperação entre a resposta imune mediada por subconjuntos de células T diferenciadas e a microbiota intestinal pode afetar a ocorrência de DII<sup>17</sup>.

A resposta inflamatória impulsionada pelas células T helper (Th), protege o hospedeiro de patógenos nocivos, mas a sua superativação está relacionada com o início e desenvolvimento de inflamação intestinal. Atualmente, acredita-se que a ocorrência da DC esteja relacionada, principalmente, com a ativação das células Th1 e Th17, enquanto que a ocorrência da CoU resulta da interação entre as células Th1 e Th2<sup>17</sup>. Também foram realizados alguns estudos que concluíram, no caso da CoU, esta exibe uma resposta Th2, com as respectivas citocinas derivadas, a interleucina-4 (IL-4), IL-5 e IL-13. Enquanto que, a DC é caracterizada por uma resposta Th1 atípica, envolvendo as citocinas IL-12, TNF- $\alpha$ , IL-1 e INF- $\gamma$ <sup>12</sup>.

Cada vez mais estudos têm vindo a demonstrar que a incidência da DII está mais relacionada com a atividade das células Th17. Estas células secretam IL-17, IL-22, TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$  que desempenham um papel vital na mediação de danos imunológicos e doenças autoimunes<sup>8</sup>. A IL-17 é uma citocina predominante envolvida na defesa de patógenos extracelulares. Não tem a capacidade de bloquear as células Th1 e Th2, o que explica o aumento da relação Th1/Th17 e Th2/Th17 observado na DII<sup>3</sup>. De notar, que os níveis de Th17 são mais elevados em indivíduos com DII, comparativamente a indivíduos saudáveis<sup>12</sup>.

As patologias resultam de uma interação complexa entre a comunidade microbiana intestinal alterada, fatores ambientais e respostas imunes inadequadas<sup>1</sup>. Inclusive, existem estudos epidemiológicos que estabelecem uma correlação positiva entre as exposições no início de vida e os riscos futuros na DII. Incluindo, o tipo de parto, o tipo de alimentação, a higiene infantil, assim como o uso de antibióticos. Sendo que, a exposição a estes últimos, especialmente no primeiro ano de vida está associada ao aumento da suscetibilidade de desenvolver DII. Destaca-se também, que a amamentação está associada a menor risco de desenvolver DII. Concluindo, todos os fatores ambientais mencionados anteriormente encontram-se associados às alterações da microbiota intestinal<sup>5</sup>.

O fator de crescimento transformador  $\beta$  (TGF $\beta$ ) é uma citocina produzida por todas as linhagens de glóbulos brancos. Este encontra-se no leite humano em elevadas concentrações. A quantidade de TGF $\beta$  presente no leite pode manter a integridade gastrointestinal em recém-nascidos. O TGF $\beta$  ativo regula a adesão celular e a apoptose através da sua via de sinalização. Também desempenha um papel importante na função de algumas células imunes, incluindo macrófagos e linfócitos T e B. Portanto, regula processos inflamatórios, principalmente no intestino<sup>18</sup>.

Sabe-se que o TGF $\beta$  está envolvido em doenças inflamatórias crónicas, como as DIIs, sendo que os seus recetores estão aumentados nestes doentes, especialmente nos doentes com DC. A superexpressão concomitante de TGF $\beta$  e dos seus recetores de sinalização na DC pode significar que essas moléculas reguladoras desempenham um papel na fisiopatologia da DC<sup>18</sup>.

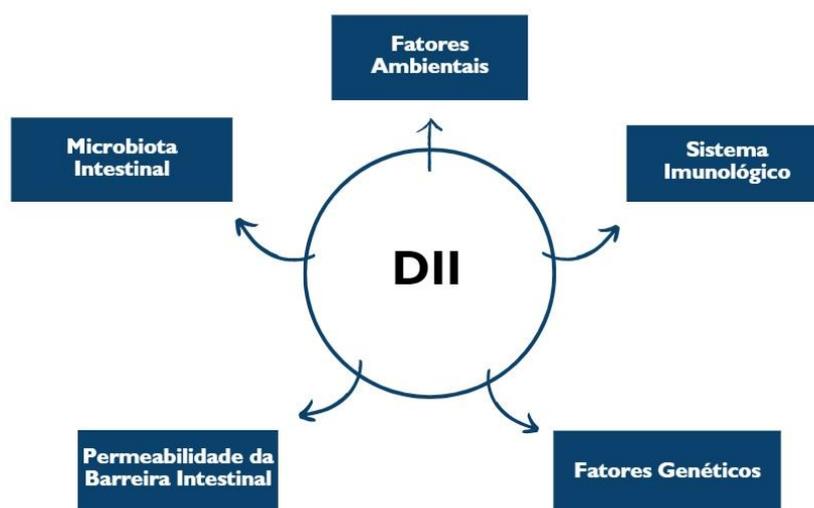
De acordo com dados epidemiológicos de estudos efetuados em humanos, a ocorrência de DII está também relacionada com a diminuição ou função anormal das células T reguladoras (Treg)<sup>8</sup>. O principal papel das Treg é controlar as células Th e proteger contra a superexpressão dos seus produtos<sup>3</sup>. Devido à falta de regulação imunossupressora destas células, as células T efetoras podem desencadear uma resposta imune exagerada no intestino

que acabará por levar à lesão da mucosa intestinal. O aumento excessivo de Th17 e a diminuição das células Tregs levam a um desequilíbrio Th17/Tregs, podendo provocar anomalias na mucosa intestinal, desempenhando assim, um papel importante no desenvolvimento e manutenção da DII<sup>17</sup>.

Outro dado relevante é retirado de diversos estudos realizados em humanos, que demonstraram que a Vitamina D possui efeitos imunorreguladores ao nível da mucosa intestinal com estimulação global da defesa inata e regulação de mediadores pró-inflamatórios. Assim, foi evidenciado que uma dieta pobre em Vitamina D induz o aumento de processos inflamatórios. Para além de que a Vitamina D estimula a autofagia, que é um mecanismo que elimina antigénios potencialmente prejudiciais, evitando assim a inflamação intestinal e a disbiose. Portanto, um nível baixo de Vitamina D poderá estar associado a um maior risco de DII<sup>19</sup>.

Os sintomas da DII incluem a presença de sangue nas fezes, diarreia, anemia, perda de peso, elevados níveis de dor abdominal<sup>2</sup>, febre, fraqueza, fadiga e desnutrição<sup>3</sup>. No curso da doença também podem ser observadas manifestações extraintestinais, tais como, sintomas pulmonares, artropatia e doenças oculares<sup>3</sup>.

Neste momento, o tratamento para a DII consiste no controlo dos seus sintomas, na tentativa de modificar o curso da doença, tendo em conta que estas patologias não têm cura<sup>2</sup>, pois são doenças crónicas recidivantes nas quais o controlo profundo do processo inflamatório da mucosa representa o alvo atual do tratamento<sup>15</sup>.



**Figura 7:** Principais intervenientes na DII<sup>3</sup>

No fundo, o objetivo é alcançar e manter a remissão por um maior período de tempo possível<sup>8</sup>. Contudo, as terapias atuais são, por norma, caras e ineficazes a longo prazo. Por norma, os sintomas são tratados com corticosteroides, aminosalicilatos e imunomoduladores<sup>2,7</sup>. Mais recentemente, surgiram certos tratamentos biológicos com anticorpos que provaram ser mais eficazes, representando a base de tratamento da doença moderada a grave<sup>19</sup>. No entanto, estas opções terapêuticas, para além de dispendiosas, são administradas por via subcutânea, o que poderá aumentar o risco de reações adversas. Outra abordagem utilizada são os transplantes de microbiota fecal, na tentativa de melhorar a composição do mesmo nos doentes. Trata-se de um procedimento invasivo, ainda em fase de ensaios clínicos sem protocolos nem especificações estabelecidas. Muitos doentes são sujeitos a cirurgia para tratar complicações e aliviar os sintomas, apesar de receberem vários tratamentos ao longo das suas vidas<sup>2</sup>.

Assim, são necessárias novas abordagens terapêuticas tendo em conta que, cada doente irá responder às mesmas de forma distinta, devido à heterogeneidade na apresentação clínica da patologia. Isto dificulta a escolha da terapia ideal para cada doente<sup>8</sup>. Portanto, surgiu a hipótese da utilização de probióticos para iniciar ou manter a remissão da DII<sup>10</sup>.

### **3. Microbiota Intestinal**

A microbiota está reciprocamente relacionada com o ser humano, pois proporciona vários efeitos positivos no sistema imunitário, competindo com microrganismos nocivos, ou complementando os nutrientes necessários ao corpo humano<sup>10</sup>.

A microbiota humana compreende 10 a 100 triliões de microrganismos, incluindo bactérias, vírus, protozoários e fungos, entre os quais as bactérias são os mais abundantes<sup>17</sup>. Sendo que, as bactérias dos filos Firmicutes e Bacteroidetes são as mais comuns, representando 90% da microbiota intestinal<sup>20</sup>.

O número de bactérias varia ao longo do trato gastrointestinal, sendo que o cólon contem maior número e diversidade de espécies em comparação com o estômago e com o intestino delgado<sup>16</sup>. Mais de 1000 espécies de bactérias no trato digestivo desempenham um papel fundamental em vários aspetos da homeostase do hospedeiro, tais como, nutrição, imunidade, metabolismo e defesa contra patógenos<sup>8</sup>. O filo Firmicutes inclui bactérias gram-positivas com parede celular rígida ou semi-rígida que são predominantemente dos géneros *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* e *Ruminococcus*, enquanto o filo Bacteroidetes inclui aproximadamente 7000 diferentes espécies de bactérias Gram-negativas

que são predominantemente dos gêneros *Bacteroides*, *Alistipes*, *Parabacteroides* e *Prevotella*<sup>20</sup>.

A flora intestinal interage com o corpo humano, ajudando-o a digerir e absorver nutrientes dos alimentos, metabolizar substâncias tóxicas produzidas pelo intestino, assim como auxilia na produção de metabolitos como aminoácidos, vitaminas e ácidos gordos de cadeia curta. Se a flora for perturbada poderá desencadear o aparecimento de algumas patologias, nomeadamente DIIs<sup>21</sup>.

Inclusive, a microbiota intestinal pode produzir vários metabolitos para prevenir a invasão de bactérias patogénicas e promover a homeostase intestinal. A microbiota intestinal competirá com as bactérias patogénicas por alimento, e a flora normal desempenhará um papel antagónico contra as mesmas<sup>8</sup>. Portanto, a flora intestinal ou os probióticos, competem com os agentes patogénicos quer por espaço quer por nutrição, inibindo a sua proliferação e mantendo o equilíbrio da flora intestinal, reduzindo assim o dano no tecido intestinal<sup>9</sup>.

Quando o agente patogénico secreta a proteína imunossupressora, pode levar à destruição da barreira imune intestinal. Por exemplo, os padrões de revestimento da imunoglobulina A (IgA) da microbiota intestinal nas DI foram analisados, pelo que, se constatou que os níveis de revestimento de IgA de 43 grupos taxonómicos de bactérias foi superior comparativamente a indivíduos saudáveis. Estes níveis podem prever a progressão da doença, assim a análise da resposta da IgA à microbiota pode ser usada como um biomarcador no tratamento da DI<sup>8</sup>.

A composição e a função da microbiota intestinal têm efeitos importantes em diversos aspetos da saúde humana. A extensa rede de metabolitos produzidos por microorganismos intestinais pode afetar a integridade do epitélio intestinal, o balanço energético e as respostas imunes do hospedeiro<sup>2</sup>.

As bactérias benéficas da microbiota intestinal podem desempenhar um papel imunossupressor ao regular as células imunes do hospedeiro<sup>8</sup>. A título de exemplo, *Faecalibacterium prausnitzii* é um microorganismo intestinal conhecido por ter propriedades anti-inflamatórias porque secreta metabolitos que bloqueiam a produção do fator nuclear kB (NF-kB) e a IL-8. De notar, que a quantidade deste microorganismo encontra-se reduzida em doentes com DI<sup>2</sup>.

### 3.1 Eixo Cérebro-Intestino-Microbiota

Devido à sinalização bidirecional que existe entre o intestino e o cérebro, pode ser útil procurar intervenções direcionadas ao intestino, nomeadamente no tratamento de DIIs, como é o caso dos probióticos<sup>22</sup>.

Existem evidências que ilustram a ligação do cérebro ao intestino e à microbiota intestinal presente no mesmo, sendo que compreende várias formas de comunicação por meio de vias neurológicas, endócrinas e imunológicas. O cérebro pode influenciar o intestino pela via do eixo hipotálamo-hipófise- adrenal (HHA), que é ativado pelo *stress* e desencadeia a produção de cortisol, influenciando, por sua vez a permeabilidade do intestino. Portanto a ligação cérebro, intestino e microbiota demonstra a importância de uma abordagem mais holística no tratamento de DII<sup>22</sup>.

### 3.2 Evolução da microbiota intestinal ao longo da vida

Ao contrário da microbiota adulta, que é relativamente estável ao longo do tempo, a comunidade microbiana intestinal do recém-nascido é caracterizada por variações na quantidade e no género de estirpes de bactérias existentes<sup>5</sup>.

Na infância, a microbiota intestinal é menos diversificada e mais sensível à modulação. Um intestino adulto saudável abriga centenas de espécies bacterianas, incluindo os géneros dominantes *Bacteroides*, *Clostridium*, *Prevotella*, *Faecalibacterium*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* e *Bifidobacterium* que são afiliados aos quatro filos principais, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* e *Actinobacteria*<sup>5</sup>, tal como ilustrado na Figura 8.

O ecossistema microbiano intestinal de recém-nascidos é caracterizado por rápidas mudanças na abundância bacteriana, diversidade e grande variabilidade interindividual da composição dos microrganismos intestinais<sup>5</sup>.

O trato gastrointestinal humano é primeiro colonizado por bactérias do ambiente imediato. No caso de parto normal, por bactérias da vagina materna e microrganismos associados às fezes, nomeadamente bactérias dos géneros *Lactobacillus* e *Prevotella*. Em situações de cesariana, o primeiro contacto será por bactérias da pele materna e arredores representadas pelo género *Staphylococcus*<sup>5</sup>.

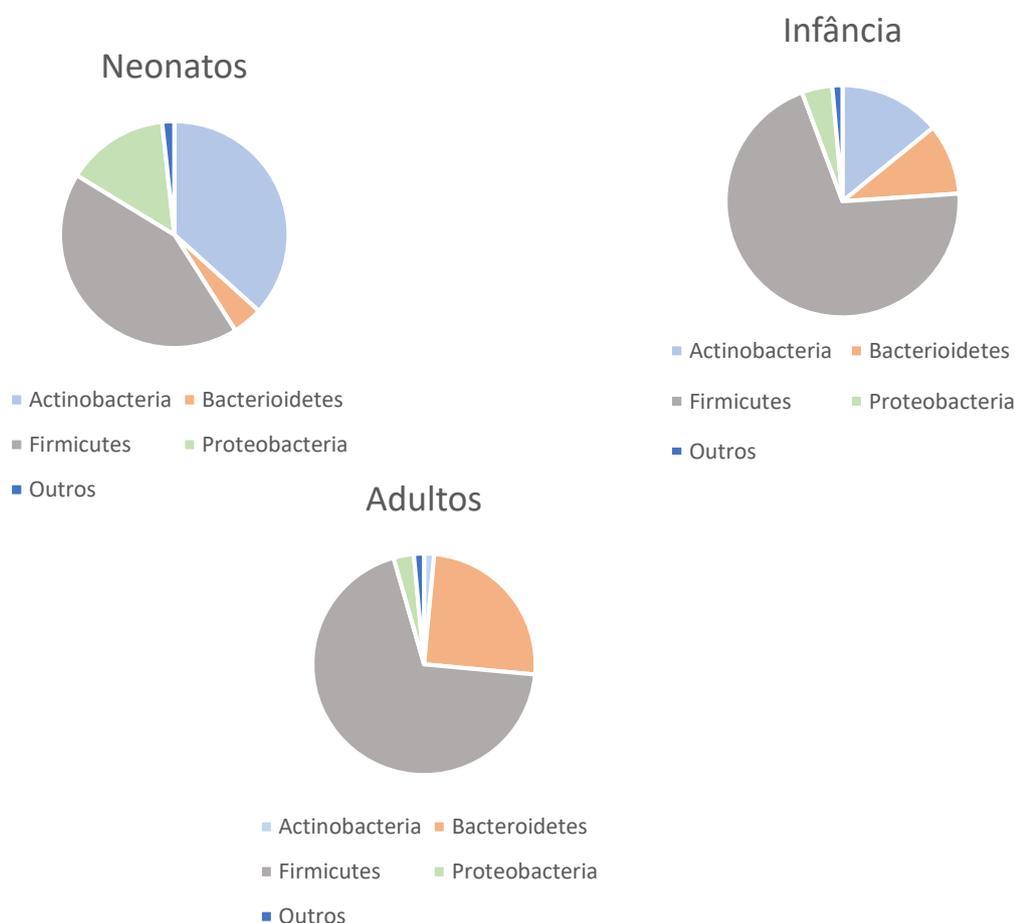
A microbiota intestinal humana desenvolve-se em composição e função nos primeiros anos de vida, atingindo uma população microbiana firme no segundo ano de vida e um perfil

semelhante ao adulto por volta dos 4 anos<sup>11</sup>. A título de exemplo e, tal como representado na Figura 8, o género Firmicutes encontra-se em menor quantidade em neonatos, aumenta na infância e estabiliza na fase adulta.

- Exposições no início da vida

Gestação	Nascimento	Infância
<b>Fatores Pré-Natais</b> - DII materna	<b>Fatores Neonatais</b> - Tipo de parto	<b>Fatores Pós-Natais</b> - Tipo de alimentação (amamentação ou leites de fórmula) - Higiene na infância - Toma de antibióticos e/ou probióticos

- Microbiota Intestinal



**Figura 8:** Filos das bactérias presentes no intestino de indivíduos saudáveis ao longo da vida<sup>5</sup>

Foi comprovado recentemente que bebés nascidos de mães com DII exibiram microbiota intestinal alterada desde a primeira semana de vida até, pelo menos aos 3 meses de idade. O que provocou respostas imunes aberrantes. Isto enfatiza, novamente a urgência da modulação precoce da microbiota para a prevenção da DII<sup>5</sup>.

Portanto, o período inicial da vida, isto é, desde o nascimento até a microbiota atingir um fenótipo adulto, abre uma “janela de oportunidade” para a prevenção da DII<sup>5</sup>.

De acordo com alguns estudos efetuados em humanos, baixas taxas de contacto microbiano ao longo da vida parecem contribuir para a desregulação da função do sistema imunológico, aumentando o risco de DII mais tarde na vida. Por isso, as exposições microbianas desempenham um papel significativo no desenvolvimento de redes reguladoras bem-sucedidas em períodos vulneráveis da formação imunológica na infância<sup>11</sup>.

#### **4. Microbiota Intestinal e DII**

A microbiota intestinal desempenha um papel fundamental no desenvolvimento e maturação do sistema imunológico<sup>5</sup>. As variantes genéticas que a afetam, desempenham um papel vital na formação da microbiota e etiologia da DII. Há evidências crescentes de que a influência da suscetibilidade genética e do ambiente na microbiota intestinal também está relacionada com a patogénese da DII<sup>17</sup>.

Com o avanço do conhecimento da patogénese da DII, torna-se imperativa a relação com a microbiota intestinal e a correlação da disbiose com estas mesmas patologias, o que ainda não se sabe é se a disbiose é causa ou consequência da DII<sup>17</sup>. Contudo, existe conhecimento de que a disbiose tem influência deletéria nos indivíduos com DII, na medida em que, ocorre um desequilíbrio homeostático intestinal e ativação imune desadequada<sup>23</sup>.

A composição da microbiota intestinal pode mudar nos estádios iniciais das DII. A flutuação da composição da microbiota intestinal em doentes com DII é maior do que em indivíduos saudáveis. Inclusive, alguns estudos descobriram que o grau de disbiose em doentes com DC é maior do que em indivíduos com CoU<sup>17</sup>.

As bactérias intestinais modulam os níveis de ácidos biliares (ABs) para regular a imunidade do hospedeiro. Os ABs modificados ativam dois tipos de células imunes, Tregs e células T auxiliares efectoras, especialmente Th17, que regulam a resposta imune inibindo ou promovendo a inflamação<sup>17</sup>.

Mais estudos revelam que em doentes com DII, ocorre alteração no metabolismo dos ABs. Os níveis de ABs secundários são mais baixos, os ABs primários são elevados devido ao comprometimento da desconjugação da microbiota, e devido à atividade microbiana da hidrolase de sais biliares ser diminuída. Assim, a microbiota intestinal e o metabolismo dos ABs desempenham papéis importantes que foram estudados na DII<sup>23</sup>.

Como já foi referido, na DII o metabolismo dos ABs é anormal o que poderá desencadear respostas intestinais pró-inflamatórias por meio dos seus efeitos nas células imunes e epiteliais intestinais<sup>23</sup>. Sendo que, o epitélio intestinal do hospedeiro faz a distinção entre agentes patogénicos e microrganismos comensais no trato intestinal. Quando a integridade da barreira epitelial é degradada, por norma associamos à ocorrência de DII<sup>1</sup>.

Nos doentes com DII, as alterações na composição da microbiota intestinal também resultam numa diminuição do nível de ácidos gordos de cadeia curta, que possuem propriedades anti-inflamatórias e são uma das fontes de energia para as células do cólon<sup>3</sup>. Para além disso, promovem a síntese da citocina imunossupressora IL-10 nas células T efectoras<sup>20</sup>.

Tanto os doentes com CoU e com DC apresentam uma diminuição na proporção de Firmicutes e Bacteroidetes e um aumento em Proteobacteria e Actinobacteria. Especificamente, Bacteroides, Eubacterium e Faecalibacterium são reduzidos na DC, permitindo um metabolismo energético desequilibrado no epitélio intestinal, levando ao aumento da sua permeabilidade<sup>15</sup>. Portanto, uma das estratégias utilizadas no combate a este desequilíbrio prende-se com a utilização de probióticos como por exemplo, o VSL#3. Este probiótico está entre os mais estudados para o tratamento das DII, como irá ser abordado mais adiante<sup>20</sup>.

As famílias de Christensenellaceae, Coriobacteriaceae e, em particular, *Clostridium leptum* diminuem, enquanto *Actinomyces spp.*, *Veillonella spp.* e a *Escherichia coli* aumentam em doentes com DC. Para doentes com CoU, os níveis de *Eubacterium rectum* e *Akkermansia muciniphila* diminuem, enquanto os níveis de *E.coli* aumentam<sup>17</sup>.

Assim, a microbiota intestinal e os seus metabolitos podem regular as respostas imunes inatas e adaptativas. A intervenção de metabolitos microbianos pode representar uma abordagem potencial para o tratamento da DII<sup>17</sup>.

**Tabela I:** A classificação e abundância da microbiota intestinal na DII<sup>17</sup>

Subtipos de DII	Microbiota Intestinal ou Metabolito	Abundância em comparação com pessoas saudáveis
CoU	<i>Eubacterium rectum</i>	Baixa
DC	<i>Clostridium leptum</i>	Baixa
CoU	<i>Akkermansia muciniphila</i>	Baixa
CoU e DC	<i>Escherichia coli</i>	Alta
CoU e DC	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	Baixa
CoU e DC	<i>Bacteroides fragilis</i>	Alta

## 5. Diagnóstico das DIIs

### 5.1 Biossensores

Estabelecer um diagnóstico de doenças relacionadas com o intestino, como as DIIs, geralmente é difícil. São necessários procedimentos invasivos e dispendiosos, como endoscopias e biópsias.

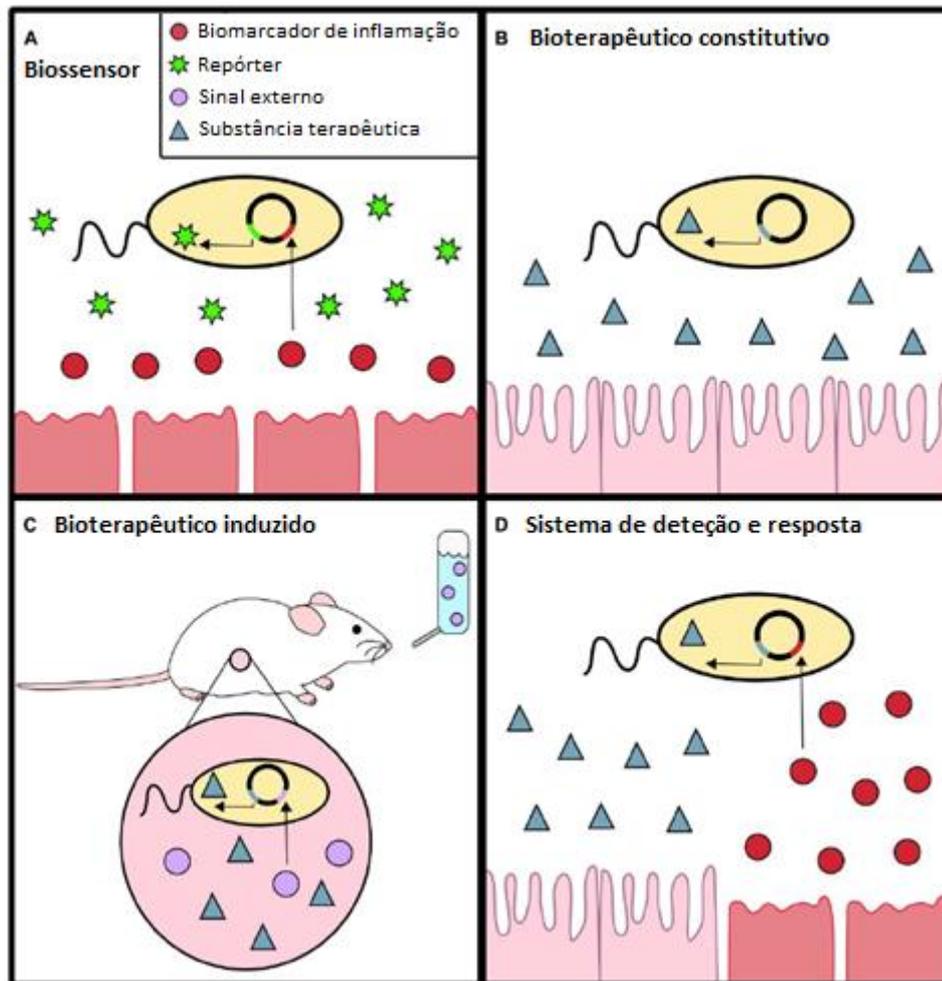
Avanços no uso de probióticos levaram ao desenvolvimento de bactérias modificadas que atuam como biossensores intestinais, que detetam biomarcadores específicos e funcionam como ferramentas de diagnóstico e como sistemas de liberação de fármacos com capacidade de libertar substâncias terapêuticas diretamente no lúmen intestinal<sup>15</sup>.

Os biossensores são microrganismos vivos projetados para detetar biomarcadores específicos sugestivos de certos distúrbios. Ao serem detetados, geram um marcador que pode ser facilmente quantificado, como proteínas fluorescentes ou substratos coloridos<sup>2</sup>.

Alta sensibilidade e especificidade em relação ao biomarcador que os biossensores reconhecem são requisitos importantes para que estes possam ser usados como ferramentas de diagnóstico. Para aumentar a especificidade, os biossensores podem ser geneticamente modificados para detetar parâmetros físico-químicos em certos tecidos, como por exemplo a baixa tensão de oxigénio no intestino<sup>2</sup>.

Os plasmídeos são o principal vetor para induzir a expressão de ácido desoxirribonucleico (DNA) nas estirpes probióticas desejadas<sup>15</sup>.

Diferentes moléculas têm sido consideradas como biomarcadores de inflamação intestinal e são utilizadas para o desenvolvimento de biossensores. Por exemplo, a *Escherichia coli* foi utilizada para criar um biossensor a fim de detetar o óxido nítrico (NO), um marcador de inflamação intestinal<sup>2</sup>.



- (A) Os biosensores podem detetar um biomarcador de inflamação que ativa a expressão de uma molécula repórter, como a proteína fluorescente a verde<sup>2</sup>.
- (B) Os bioterapêuticos constitutivos são probióticos que produzem constantemente uma substância terapêutica para tratar a inflamação<sup>2</sup>.
- (C) Os bioterapêuticos induzidos produzem uma substância terapêutica quando ativados por um sinal externo, comumente adicionado a alimentos ou água<sup>2</sup>.
- (D) Sistemas de detecção e resposta combinam biosensores e bioterapêuticos vivos. A substância terapêutica é produzida apenas quando o probiótico deteta um biomarcador de inflamação *in situ*<sup>2</sup>.

Neste momento, já foi criado um sistema elétrico e um probiótico ingerível para identificar a presença de sangue no epitélio intestinal. Estamos perante uma tecnologia vantajosa, pois permite, realizar diagnósticos rápidos, precisos e menos invasivos<sup>2</sup>.

Os sistemas probióticos induzíveis não respondem a substâncias administradas externamente, eles sentem estímulos ambientais específicos dentro do ambiente intestinal,

por exemplo, baixo pH, choque térmico ou óxido nítrico e, conseqüentemente, libertam a molécula terapêutica, aumentando a probabilidade de que a sua entrega seja efetivamente específica do local e libertada sob condições desejáveis, isto é, no tecido inflamado<sup>15</sup>.

Sabe-se que os níveis de TNF- $\alpha$  estão aumentados em doentes com DII e que esta citocina está ligada aos sintomas da doença. Os anticorpos para esta citocina são atualmente usados para o tratamento da DII. No entanto, esse tratamento é caro e pode estar associado a diversos efeitos colaterais relacionados à administração sistêmica. O TNF- $\alpha$  foi constitutivamente expresso em *L. lactis*, assim a construção deste último produziu os *nanobodies* anti-TNF- $\alpha$  que provaram ter efeitos benéficos sem efeitos colaterais adversos<sup>2</sup>.

Outros possíveis tratamentos de inflamação incluem o uso de RNA de interferência (RNAi). A *E.coli* manipulada ao expressar invasina e listeriolisina O é capaz de invadir células de mamíferos e, portanto, facilitar a transferência de material genético. A cicloxigenase-2 (COX-2) é uma enzima induzida por citocinas pró-inflamatórias incluindo TNF- $\alpha$  e é superexpressa na mucosa do colón em doentes com DII. A *E.coli* foi projetada para transferir RNAi anti-COX-2 para silenciar a expressão desta enzima, resultando em efeitos benéficos na CoU<sup>2</sup>.

A inflamação do trato gastrointestinal tem sido associada a um sistema imunológico hiperativo e à acumulação de espécies reativas de oxigénio (ROS). As ROS medeiam a inflamação em conjunto com as citocinas pró-inflamatórias e que podem contribuir para a reação inflamatória em cadeia que regula o sistema imunológico associado à DII. Assim, a ativação de ROS resulta em inflamação intestinal<sup>24</sup>. As ROS são geralmente neutralizadas por enzimas antioxidantes, como catálases e superóxido dismutases, que são produzidas *in situ* em humanos saudáveis. Portanto, aumentar a produção dessas enzimas poderia melhorar as condições inflamatórias. No entanto, a entrega tradicional dessas proteínas é complicada devido ao seu curto tempo de semivida de circulação. Idealmente, devem ser produzidas e secretadas apenas onde são necessárias. O que torna os probióticos de engenharia programáveis uma opção interessante. A maioria dos estudos que envolvem ROS têm bactérias geneticamente modificadas para serem usadas como veículos de entrega de agentes antioxidantes, alcançando a redução da inflamação<sup>2</sup>.

Inúmeras são as vantagens na aplicação de probióticos induzíveis ao invés de microrganismos que produzem substâncias terapêuticas constitutivamente. Estes probióticos são desenvolvidos usando modificações genéticas relativamente simples, expressas principalmente de forma constitutiva e incluindo os seus próprios sinais de transcrição e

tradução. Os sistemas induzíveis são mais fáceis de controlar e podem ajudar a prevenir a superprodução da substância, que pode ter consequências desconhecidas em concentrações elevadas<sup>2</sup>.

Desta forma, os avanços atuais no desenvolvimento de bioterapêuticos vivos indicam que são um tratamento promissor para a DII<sup>2</sup>.

## **6. Modo de atuação dos Probióticos**

O termo “probiótico” surgiu da palavra grega *pro*, que significa “promoção” e *bióticos* que significa “vida” e é usado para descrever bactérias não patogênicas que estão vivas e têm potências benéficas para os seres humanos<sup>25</sup>.

A história dos probióticos começou no início da civilização quando o ser humano começou a consumir alimentos fermentados. Elie Metchnikoff sugeriu que a saúde poderia ser melhorada pela manipulação da microbiota intestinal com boas bactérias do iogurte<sup>26</sup>.

Mais tarde, o termo “probióticos” foi definido por Lilly e Stillwell como “microrganismos vivos com baixa ou nenhuma patogenicidade que exercem efeitos benéficos na saúde do hospedeiro”<sup>1 27</sup>. O conceito atual diz que são “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro”<sup>1</sup>. Muitos probióticos são derivados da microbiota intestinal comensal de indivíduos saudáveis e visam deslocar a microbiota disbiótica que falha na proteção do intestino durante a inflamação. O papel dos probióticos será “imitar” as bactérias encontradas num ecossistema gastrointestinal “saudável” e criar um efeito homeostático<sup>28</sup>. Estes podem ajudar a manter ou até mesmo restaurar uma comunidade saudável de microrganismos, através da libertação de substâncias que regulam a integridade da barreira mucosa, assim como, influenciar a resposta imune do hospedeiro<sup>15</sup>.

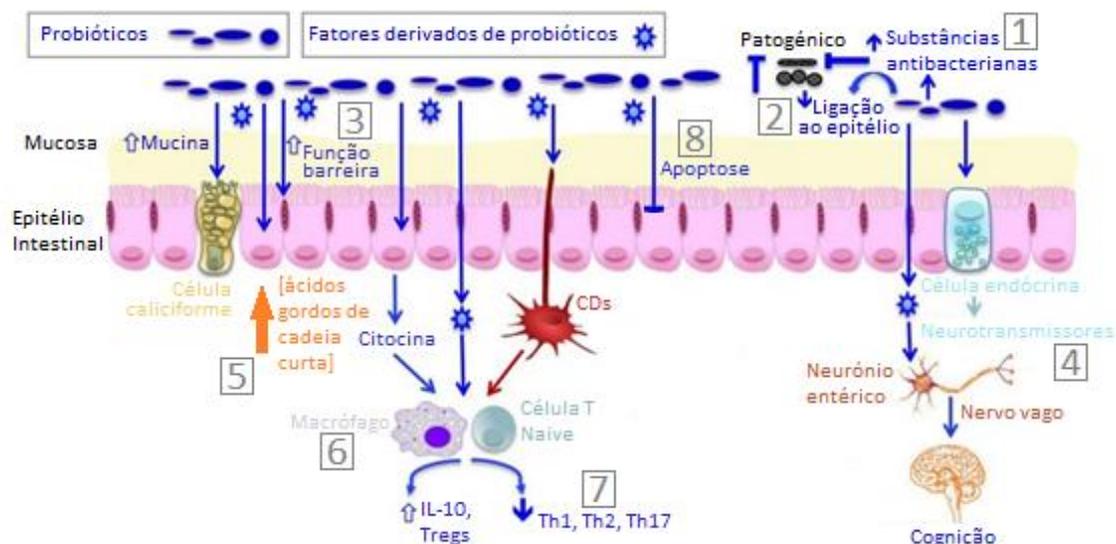
Os probióticos atuais não são projetados para tratar uma condição específica, mas sim para fornecerem benefícios gerais para a saúde<sup>2</sup>. Os probióticos, como modalidade de intervenção clínica, têm vindo a mostrar um crescente interesse na indústria, refletido no número de patentes registadas, bem como no registo de ensaios clínicos<sup>29</sup>. Estes, são amplamente usados por doentes adultos e pediátricos com DII, devido ao seu elevado perfil de segurança. Por norma, são compreendidos pela população como sendo um tratamento natural<sup>28</sup>.

Uma estratégia atual para tratar a disbiose, passa pelos probióticos que, restauram a diversidade microbiana e alteram a microbiota intestinal por meio de diversos mecanismos de ação específicos<sup>30</sup>. Deste modo, os probióticos promovem a saúde intestinal, mantendo e restaurando a função epitelial, de forma a garantir a homeostase imunológica da mucosa e a inibição de bactérias patogênicas<sup>1</sup>.

As estirpes mais comumente utilizadas nos probióticos, incluem *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*<sup>1 30</sup>.

Os probióticos também diferem no modo de atuação no organismo:

1. Bloqueio das atividades patogênicas por meio da produção de substâncias antibacterianas<sup>1</sup>.
2. Inibição competitiva da aderência de agentes patogênicos e toxinas ao epitélio intestinal<sup>1</sup>.
3. Manutenção da homeostase epitelial intestinal, através da preservação da estrutura e função barreira<sup>1</sup>.
4. Regulação do eixo intestino-cérebro através da produção de neurotransmissores<sup>1</sup>.
5. Aumento da concentração de ácidos gordos de cadeia curta no ambiente intestinal<sup>15</sup>.
6. Aumento da imunidade anti-inflamatória<sup>1</sup>.
7. Regulação das respostas imunes por meio de respostas pró-inflamatórias inibidas<sup>1</sup>.
8. Bloqueio da apoptose das células epiteliais intestinais<sup>1</sup>.



**Figura 9:** Mecanismos de ação dos probióticos<sup>1</sup>

É importante referir que existe uma infinidade de diferentes preparações probióticas disponíveis. As estirpes de maior interesse para investigação são *Escherichia coli* (*E. coli*), *Nissle 1917*<sup>28</sup>. Este último é um probiótico imunomodulador com capacidade de estimular o aumento

de citocinas imunomoduladoras, como IL-10 e desencadear uma resposta imune mediada por IgA<sup>15</sup>. Inclusive, existem diversos estudos com este probiótico que relatam a sua eficácia na prevenção e recorrência de DII<sup>24</sup>.

A estirpe *Lactobacillus reuteri*, *E.coli*, *Bifidobacterium* e *L. casei* assim como a levedura *Saccharomyces boulardii*, também têm demonstrado grande relevância<sup>28</sup>.

Com o aumento do conhecimento da microbiota intestinal e do papel de microrganismos fundamentais específicos na saúde humana, combinado com o desenvolvimento de novas ferramentas de biologia sintética, os microrganismos probióticos foram projetados para diagnosticar e tratar a inflamação intestinal<sup>2</sup>. Para além disso, foram identificados fatores derivados de probióticos, como componentes funcionais dos mesmos, nomeadamente, proteínas e componentes da parede celular, bem como, metabolitos de probióticos<sup>1</sup>.

De notar, que existem muitos estudos desenvolvidos que demonstram uma maior eficácia aquando de terapia combinada de probióticos com a terapêutica convencional. Ainda assim, os médicos apresentam alguma relutância em usar probióticos ao invés da terapia convencional. Estes podem ser recomendados não como terapia de 1ª linha, mas como terapia complementar, por exemplo, em doentes com CoU<sup>28</sup>.

## **7. Influência dos Probióticos nas DIIs**

Os efeitos probióticos no tratamento das DIIs foram estudados para reverter a inflamação associada à disbiose<sup>5</sup>.

Está bem estabelecido que a composição e o metabolismo da microbiota intestinal estão correlacionados com o sistema imunológico do hospedeiro. Portanto, a administração de probióticos poderá modificar a microbiota intestinal do doente, levando a uma melhoria clínica<sup>18</sup>.

A disbiose da microbiota intestinal, o desequilíbrio das citocinas e a destruição da barreira mucosa contribuem para induzir a inflamação e o desenvolvimento das DIIs<sup>17</sup>.

O desequilíbrio da microbiota, também está associado, para além das DIIs, a fatores ambientais, como o *stress* e a ansiedade, assim como, alterações na atividade cognitiva e no comportamento<sup>1</sup>.

Os efeitos reguladores dos probióticos nas células epiteliais intestinais conferem proteção do epitélio contra a inflamação, para além de restaurarem o equilíbrio do perfil da microbiota intestinal. O que se torna importante, pois as DIIs estão associadas à disbiose, inflamação intestinal e rutura da função barreira epitelial<sup>1</sup>.

As estirpes probióticas convencionais que demonstraram efeitos protetores nas DIIs foram, por exemplo, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri*, e mais recentemente, estirpes de *Lactobacillus helveticus* e *Lactobacillus salivarius*. Todas elas apontam para a eficácia e proficiência no fortalecimento da barreira epitelial intestinal e na melhoria das funções imunológicas<sup>5</sup>. Por exemplo, a estirpe *Lactobacillus plantarum*, reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias em células mononucleares e impede a adesão de agentes patogénicos à camada epitelial intestinal<sup>15</sup>. Todavia, os seus efeitos clínicos em doentes com DII foram pouco verificados. É de salientar que, os resultados em alguns estudos foram diferentes entre doentes com CoU e DC, tendo sido demonstrada maior eficácia nos primeiros<sup>5</sup>.

Um exemplo prático de atuação dos probióticos é através da proteína A da camada superficial (Slpa), no *Lactobacillus acidophilus*, esta demonstrou ligar-se à lectina para exercer sinais reguladores, levando à mitigação da colite, manutenção da microbiota intestinal saudável e proteção da função barreira da mucosa do intestino. Com este exemplo, podemos aferir acerca do potencial desenvolvimento de fatores derivados de probióticos no tratamento da DII<sup>5</sup>.

*E. coli Nissle 1917* é um probiótico, que pode inibir o crescimento de bactérias patogénicas do género *Salmonella* e entre outras. O flagelo HI de *E. coli Nissle 1917*, forma uma estrutura no epitélio intestinal através da interação entre bactérias individuais, o que pode inibir a adesão e invasão de bactérias patogénicas para células epiteliais intestinais. Inclusivamente, um estudo demonstrou equivalência entre este probiótico e a mesalazina, na manutenção e remissão da CoU<sup>5</sup>.

Os ácidos gordos de cadeia curta, são ácidos gordos com menos de seis carbonos. São metabolitos secundários produzidos através da fermentação de substratos dietéticos pela microbiota intestinal. Estes representam a fonte de energia exclusiva para as células epiteliais intestinais. Os ácidos gordos de cadeia curta suportam e mantêm a homeostase intestinal e a função de barreira intestinal. Também exibem efeitos imunomoduladores, em doentes com DII, estes metabolitos encontram-se reduzidos nos doentes comparativamente a indivíduos saudáveis<sup>18</sup>.

Assim, os ácidos gordos de cadeia curta representam metabolitos dietéticos que podem ser úteis no tratamento das DIIs. Portanto administração de probióticos pode melhorar os seus níveis no lúmen intestinal<sup>18</sup>.

Posto isto, existe a hipótese de fatores derivados de probióticos estarem envolvidos na comunicação entre as células imunes do hospedeiro e no caso dos probióticos estes estão envolvidos na regulação de respostas imunes adaptativas à patologia<sup>1</sup>.

No que concerne ao tratamento de probióticos na DII, existem estudos que revelam que a terapia convencional, por exemplo, com mesalazina em combinação com BIFICO (*Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus* e *Enterococcus faecalis*), reduziu as reações adversas e melhorou a resposta clínica. Contudo, há estudos com resultados discrepantes, tal como, o leite fermentado *Bifidobacterium breve*, não teve efeito no alívio das recidivas na CoU. Em relação à DC, após o tratamento com esteroides ou salicilato, *Saccharomyces boulardi* não teve efeito benéfico nos doentes em remissão. Para além dos diferentes resultados nos diversos estudos, a resposta à terapia com probióticos, poderá não ser a mesma em doentes diferentes, tendo em conta, as diferenças interindividuais. Portanto, a terapia dos probióticos deve ser determinada de acordo com os objetivos terapêuticos, efeitos e condições reais<sup>23</sup>.

Vários estudos revelam, que a intervenção de probióticos a curto prazo pode alcançar melhoria da doença na CoU. Relativamente à DC, o mesmo não se verifica. Posto isto, o efeito dos probióticos na intervenção da DII a longo prazo carece de mais estudos<sup>31</sup>.

Assim, ainda existe uma limitação no conhecimento da eficácia e segurança das terapias probióticas no tratamento das DIIs<sup>14</sup>.

Devido à evidência de certeza limitada, não é possível tirar conclusões firmes sobre o efeito potencial de qualquer estirpe probiótica específica na redução da recaída clínica ou indução de remissão em doentes com DII. Esta falta de evidência poderá estar relacionada com a falha na identificação da estirpe ou combinação ideal<sup>11</sup>.

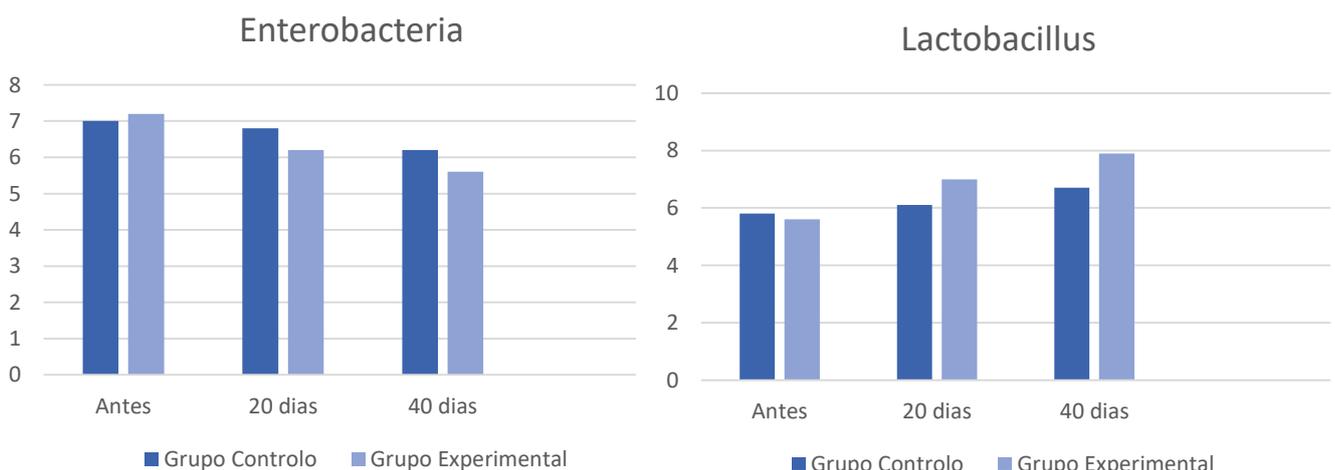
## **7.1 Efeito da Mesalazina Combinada com Probióticos**

A mesalazina, cujo componente ativo é o ácido 5-aminosalicílico, pode ser libertada no intestino grosso e no intestino delgado é um dos medicamentos mais utilizados no tratamento da CoU. O ácido 5-aminosalicílico inibe a síntese de mediadores inflamatórios ativados, como a prostaglandina E2, o leucotrieno B4 assim como plaquetas dos doentes com DII. Logo, a mesalazina irá ajudar a inibir a reação inflamatória, atingindo-se o objetivo do tratamento, neste caso, a redução da inflamação intestinal<sup>32</sup>.

Um estudo realizado em humanos teve como principal objetivo avaliar a eficácia do tratamento combinado de mesalazina e probióticos em doentes com DII. Os resultados demonstraram um aumento de eficácia no grupo que foi sujeito à terapia combinada relativamente ao grupo apenas tratado com mesalazina. Destaco, que este estudo possui algumas limitações, pois apenas se encontraram diferenças na eficácia em casos de DII leve a moderada. Em casos graves de DII, não ocorreram diferenças com a utilização de probióticos<sup>32</sup>.

Outro estudo realizado, pretendeu também avaliar o efeito da terapia combinada de pentasa com probióticos. Pentasa apresenta-se na forma de libertação controlada da substância ativa mesalazina. Este fármaco é bastante prescrito em doentes com CoU. Os participantes do estudo foram distribuídos em dois grupos, o controlo e o grupo submetido ao tratamento com probióticos. Os resultados indicaram que, os probióticos quando comparados com agentes imunossupressores, têm um bom efeito na reparação da mucosa intestinal, mas não funcionam bem na inflamação extensa da mucosa<sup>9</sup>.

Após o tratamento com os probióticos, procedeu-se à contagem de bactérias nas fezes dos doentes do estudo. O número de enterobactérias, enterococos, saccharomyces e bacteroides diminuiu de forma significativa em ambos os grupos. O grupo sujeito ao tratamento com probióticos, teve contagens mais baixas do que o controlo. A quantidade de probióticos como bifidobactérias e lactobacilos aumentou no grupo experimental, restaurando assim a microflora intestinal<sup>9</sup>.



**Figura 10:** Comparação dos marcadores inflamatórios antes e após o tratamento. O grupo controlo recebeu apenas pentasa e o experimental recebeu probióticos com pentasa<sup>9</sup>

Concluindo, o tratamento combinado pode reajustar a composição da microflora intestinal, no entanto o presente estudo apresenta algumas limitações, tais como a pequena coorte, o reduzido tempo de acompanhamento e a adesão duvidosa por parte dos doentes. Assim, o tratamento de probióticos para a DII carece de mais estudos com coorte maior e em condições mais controladas<sup>9,33,34</sup>.

## 7.2 Estudo VSL#3

O probiótico VSL#3 está entre os produtos probióticos mais utilizados no tratamento da DII e é composto por bactérias vivas liofilizadas<sup>20</sup>. Existem 8 estirpes diferentes de bactérias vivas neste probiótico com a capacidade de sobreviver ao ambiente ácido do estômago<sup>35</sup>.

O VSL#3 atua no intestino de várias formas:

- Auxilia no equilíbrio microbiano<sup>35</sup>.
- Suporta a camada mucosa, evitando a entrada de bactérias nocivas no intestino<sup>35</sup>.
- Ajuda no estímulo da resposta natural do organismo a bactérias nocivas<sup>35</sup>.

De notar, que a combinação probiótica mais investigada para a DII é o VSL#3<sup>28</sup>. Este consiste numa preparação probiótica que inclui estirpes de bactérias dos géneros de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Streptococcus*. Este probiótico, foi administrado a crianças com CoU recém-diagnosticada que receberam co-tratamento de indução de corticosteroides e manutenção de mesalazina num estudo prospetivo controlado por placebo. Este estudo mostrou que o VSL#3 melhorou a manutenção da remissão em doentes adultos com CoU leve a moderada que não responderam à terapia convencional. Foram ainda, observados efeitos benéficos após a toma concomitante de VSL#3 com mesalazina (5-ASA) e corticosteroides<sup>1</sup>.

**Tabela 2:** Papel do probiótico VSL#3 na DII<sup>18</sup>

Patologia	Tipo de estudo	Probiótico	Resultados	Conclusão
DII	Probiótico VS Placebo	VSL#3	Maior taxa de remissão e menor taxa de recaída.	Terapia alternativa para DII.
CoU ou DC	Probiótico VS Placebo VS 5-ASA	VSL#3	Probióticos equivalentes ao 5-ASA na prevenção da recidiva da CoU. Nenhum benefício na DC na prevenção de recaídas após cirurgia.	Os probióticos são equivalentes ao 5-ASA na prevenção da recidiva da CoU. Eficácia na DC incerta.

A administração de VSL#3 isoladamente ou em combinação com mesalazina pode aumentar a taxa de remissão clínica de doentes com CoU. Não foram encontradas diferenças significativas na taxa de manutenção da remissão entre doentes com CoU que receberam o probiótico ou mesalazina, o que significa que o probiótico é, pelo menos igualmente eficaz na manutenção da remissão<sup>18</sup>.

Diversos estudos realizados em humanos demonstraram efeitos anti-inflamatórios e protetores do probiótico VSL#3. De notar, que ainda existem poucos dados acerca da relação entre este probiótico e as DIIs, bem como da alteração da microbiota intestinal. Os resultados indicam que a utilização de VSL#3 reduz significativamente a infiltração de células TCD3+, aumenta os níveis de marcadores de células T reguladoras bem como a abundância de *Faecalibacterium*<sup>20</sup>.

Conclui-se, portanto, que, a utilização concomitante do probiótico VSL#3 com terapia convencional pode alcançar uma taxa de remissão mais alta, mais segura e mais eficaz do que usar a terapia convencional sozinha<sup>31</sup>.

## 8. Perspetivas Futuras

### 8.1 Tratamento das DIIs

Com o aumento da incidência destas patologias, principalmente em áreas recém-industrializadas, torna-se imperativo o desenvolvimento de novas abordagens para o tratamento das mesmas. Nomeadamente intervenções precoces, na tentativa de prevenir muitas doenças inflamatórias crónicas como a DII<sup>5</sup>.

Para além da resposta inflamatória excessiva, existem outros fatores, como o desequilíbrio da flora e o distúrbio da barreira intestinal, envolvidos no desenvolvimento da DII. O tratamento destinado a melhorar a barreira intestinal e a microbiota intestinal pode representar um objetivo importante para o tratamento da DII no futuro<sup>17</sup>.

## 8.2 Tratamento com Probióticos nas DIIs

Não é certo, se os probióticos exercem as mesmas funções em doentes com DII e indivíduos saudáveis. A perda da capacidade do reconhecimento e posterior remoção de microrganismos intestinais é uma característica associada aos polimorfismos genéticos da DII. Portanto, os probióticos poderão não induzir resposta nestes doentes. Poderão responder melhor a bactérias protetoras, como *Bacterium prausnitzii*, um membro da flora normal sob condições fisiológicas que é reduzido na DII. Logo, o desenvolvimento de tratamentos probióticos personalizados, tendo por base alterações individuais no perfil microbiano, lesão da mucosa e respostas imunes desadequadas poderá abrir uma nova linha terapêutica no futuro<sup>1</sup>.

Os probióticos projetados que convertem vários compostos dietéticos não absorvidos em moléculas que influenciam a microbiota intestinal e a imunidade do hospedeiro podem revelar ferramentas importantes no tratamento da DII. Os probióticos de próxima geração podem representar o futuro da medicina personalizada no tratamento da DII. Se esta tecnologia cumprir as suas promessas, poderemos estar no início de uma nova era na terapia personalizada para a DII<sup>15</sup>.

## 9. Intervenção Farmacêutica

A profissão farmacêutica possui diversos ramos e um vasto leque de saídas profissionais<sup>36</sup>. Os farmacêuticos são profissionais de saúde que podem atuar em inúmeras áreas, tais como, a farmácia comunitária, a indústria farmacêutica, a farmácia hospitalar e na área das análises clínicas. É a responsabilidade do farmacêutico contribuir para a salvaguarda da saúde pública da comunidade, bem como garantir a informação e o uso racional do medicamento<sup>37</sup>.

O papel do farmacêutico comunitário torna-se bastante relevante neste contexto, tendo em consideração que este estabelece contacto direto com a população.

A sua função consiste no reconhecimento dos sintomas sugestivos de DII descritos pelo doente, bem como da sua referenciação para o médico, caso seja necessário. Portanto,

se o farmacêutico estiver perante um utente sem diagnóstico, e que descreva sintomas como dor abdominal, diarreia, perda de sangue nas fezes, perda de peso e fadiga, o farmacêutico deve estar alerta e encaminhar o doente ao médico. Numa situação em que o doente já está diagnosticado com DII e se apresente estável, ou seja, numa fase de remissão da doença, o farmacêutico poderá aconselhar um probiótico, como por exemplo o VSL#3, visto que, existem estudos que comprovam o benefício dos mesmos em casos de DII moderada a leve.

Para além disso, o farmacêutico ligado aos ramos da indústria farmacêutica, assuntos regulamentares e investigação, poderá atuar ao nível do desenvolvimento e aprovação de novos fármacos na terapêutica das DIIs. Mais concretamente na área dos assuntos regulamentares, haverá a possibilidade de submissão de novos fármacos em Portugal que já poderão estar aprovados noutros países da União Europeia (UE) ou a situação inversa. A *food and drug administration* (FDA), aprovou o primeiro tratamento oral para a DC moderada a severa<sup>38</sup>. Neste caso, o Rinvoq cuja substância é o anticorpo monoclonal upadacitinib. Pelo que, este fármaco já era aprovado na UE por parte European Medicines Agency (EMA)<sup>39</sup>.

Concluindo, o farmacêutico é um profissional de saúde multidisciplinar e fulcral no que diz respeito à sensibilização da população acerca de determinados sinais e sintomas da DII e, por isso atua não só ao nível do tratamento, como também na sua prevenção.

## 10. Conclusão

As DIIs são doenças inflamatórias crónicas que têm vindo a afetar cada vez mais doentes ao longo dos últimos anos. São patologias crónicas, por isso não existe ainda uma cura para as mesmas, apenas tratamentos para controlar os sintomas e, conseqüentemente manter os períodos de remissão o mais possível. Estes tratamentos convencionais têm vindo a demonstrar insuficiência no controlo das DIIs para além de causarem bastantes efeitos adversos.

Deste modo, surgiu a necessidade do estudo da utilização de probióticos como terapêutica adjuvante nas DIIs. O presente trabalho ilustrou alguns estudos efetuados para comprovar a eficácia dos probióticos no tratamento das DIIs. Assim, conclui-se que a sua utilização é benéfica na CoU leve a moderada, enquanto terapêutica concomitante com os fármacos convencionais. No entanto, os estudos para o tratamento da DC bem como de estados mais graves da CoU são insuficientes para comprovarem os benefícios da utilização de probióticos.

## 11. Referências Bibliográficas

1. YAN, Fang; POLK, D. Brent - Probiotics and Probiotic-Derived Functional Factors—Mechanistic Insights Into Applications for Intestinal Homeostasis. **Frontiers in Immunology**. ISSN 16643224. 11:July (2020) 1–12. doi: 10.3389/fimmu.2020.01428.
2. BARRA, Maria; DANINO, Tal; GARRIDO, Daniel - Engineered Probiotics for Detection and Treatment of Inflammatory Intestinal Diseases. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**. ISSN 22964185. 8:March (2020) 1–10. doi: 10.3389/fbioe.2020.00265.
3. BOWEL, Inflammatory; IBD, Disease - nutrients The Effectiveness of Probiotics in the Treatment of. (2020).
4. COQUEIRO, Audrey Y. *et al.* - Probiotics for inflammatory bowel diseases: a promising adjuvant treatment. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**. ISSN 14653478. 70:1 (2019) 20–29. doi: 10.1080/09637486.2018.1477123.
5. GUO, Feilong *et al.* - How Early-Life Gut Microbiota Alteration Sets Trajectories for Health and Inflammatory Bowel Disease? **Frontiers in Nutrition**. ISSN 2296861X. 8:August (2021) 1–7. doi: 10.3389/fnut.2021.690073.
6. SELVAMANI, Shanmugaprakasham *et al.* - Saudi Journal of Biological Sciences Efficacy of Probiotics-Based Interventions as Therapy for Inflammatory Bowel Disease : A Recent Update. **Saudi Journal of Biological Sciences**. ISSN 1319-562X. 29:5 (2022) 3546–3567. doi: 10.1016/j.sjbs.2022.02.044.
7. LIMKETKAI, Berkeley N. *et al.* - Probiotics for induction of remission in Crohn’s disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. ISSN 14651858. 2020:7 (2020). doi: 10.1002/14651858.CD006634.pub3.
8. QIU, Peng *et al.* - The Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**. ISSN 22352988. 12:February (2022) 1–14. doi: 10.3389/fcimb.2022.733992.
9. FAN, Hua *et al.* - Effects of pentasa-combined probiotics on the microflora structure and prognosis of patients with inflammatory bowel disease. **Turkish Journal of Gastroenterology**. ISSN 21485607. 30:8 (2019) 680–685. doi: 10.5152/tjg.2019.18426.
10. PABÓN-CARRASCO, Manuel *et al.* - Probiotics as a coadjuvant factor in active or quiescent inflammatory bowel disease of adults—a meta-analytical study. **Nutrients**. ISSN 20726643. 12:9 (2020) 1–17. doi: 10.3390/nu12092628.

11. CRISTOFORI, Fernanda *et al.* - Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects of Probiotics in Gut Inflammation: A Door to the Body. **Frontiers in Immunology**. ISSN 16643224. 12:February (2021) 1–21. doi: 10.3389/fimmu.2021.578386.
12. BARADARAN GHAVAMI, Shaghayegh *et al.* - Probiotic-Induced Tolerogenic Dendritic Cells: A Novel Therapy for Inflammatory Bowel Disease? **International journal of molecular sciences**. ISSN 14220067. 22:15 (2021). doi: 10.3390/ijms22158274.
13. PUVVADA, Suvarna Rekha *et al.* - Probiotics in Inflammatory Bowel Disease: Are We Back to Square One? **Cureus**. 12:9 (2020). doi: 10.7759/cureus.10247.
14. HUANG, Xuedi *et al.* - A Rapid Screening Method of Candidate Probiotics for Inflammatory Bowel Diseases and the Anti-inflammatory Effect of the Selected Strain *Bacillus smithii* XY1. **Frontiers in Microbiology**. ISSN 1664302X. 12:December (2021). doi: 10.3389/fmicb.2021.760385.
15. PESCE, Marcella *et al.* - Next-Generation Probiotics for Inflammatory Bowel Disease. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 23:10 (2022) 1–15. doi: 10.3390/ijms23105466.
16. GLASSNER, Kerri L.; ABRAHAM, Bincy P.; QUIGLEY, Eamonn M. M. - The microbiome and inflammatory bowel disease. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. ISSN 10976825. 145:1 (2020) 16–27. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.003.
17. JEONG, Dong Yeon *et al.* - Induction and maintenance treatment of inflammatory bowel disease: A comprehensive review. **Autoimmunity Reviews**. ISSN 18730183. 18:5 (2019) 439–454. doi: 10.1016/j.autrev.2019.03.002.
18. TRIANTAFILLIDIS, John K.; TZOUVALA, Maria; TRIANTAFYLLIDI, Eleni - Enteral nutrition supplemented with transforming growth factor- $\beta$ , colostrum, probiotics, and other nutritional compounds in the treatment of patients with inflammatory bowel disease. **Nutrients**. ISSN 20726643. 12:4 (2020). doi: 10.3390/nu12041048.
19. PAGNINI, Cristiano *et al.* - Probiotics and Vitamin D/Vitamin D Receptor Pathway Interaction: Potential Therapeutic Implications in Inflammatory Bowel Disease. **Frontiers in Pharmacology**. ISSN 16639812. 12:November (2021) 1–9. doi: 10.3389/fphar.2021.747856.
20. STOJANOV, Spase; BERLEC, Aleš; ŠTRUKELJ, Borut - The influence of probiotics on the firmicutes/bacteroidetes ratio in the treatment of obesity and inflammatory bowel disease. **Microorganisms**. ISSN 20762607. 8:11 (2020) 1–16. doi: 10.3390/microorganisms8111715.
21. YOU, Siyong *et al.* - The promotion mechanism of prebiotics for probiotics: A review.

**Frontiers in Nutrition**. ISSN 2296861X. 9:2 (2022). doi: 10.3389/fnut.2022.1000517.

22. WIEGERS, Cato *et al.* - Reviewing the state of the art of probiotics as clinical modalities for brain–gut–microbiota axis associated disorders. **Frontiers in Microbiology**. ISSN 1664302X. 13:2022) 1–10. doi: 10.3389/fmicb.2022.1053958.

23. LI, Lingfeng *et al.* - Regulation of gut microbiota–bile acids axis by probiotics in inflammatory bowel disease. **Frontiers in Immunology**. ISSN 16643224. 13:September (2022) 1–16. doi: 10.3389/fimmu.2022.974305.

24. AHN, Sung Il; CHO, Sangbuem; CHOI, Nag Jin - Effect of dietary probiotics on colon length in an inflammatory bowel disease–induced murine model: A meta-analysis. **Journal of Dairy Science**. ISSN 15253198. 103:2 (2020) 1807–1819. doi: 10.3168/jds.2019-17356.

25. MANZoor, Sabeena *et al.* - Role of probiotics and prebiotics in mitigation of different diseases. **Nutrition**. ISSN 18731244. 96:2022) 111602. doi: 10.1016/j.nut.2022.111602.

26. YADAV, Manoj Kumar *et al.* - Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next-generation therapeutics. **Applied Microbiology and Biotechnology**. ISSN 14320614. 106:2 (2022) 505–521. doi: 10.1007/s00253-021-11646-8.

27. RODRÍGUEZ-PADILLA, Ángela *et al.* - Serological biomarkers and diversion colitis: Changes after stimulation with probiotics. **Biomolecules**. ISSN 2218273X. 11:5 (2021) 1–14. doi: 10.3390/biom11050684.

28. EINDOR-ABARBANEL, Adi; HEALEY, Genelle R.; JACOBSON, Kevan - Therapeutic advances in gut microbiome modulation in patients with inflammatory bowel disease from pediatrics to adulthood. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 22:22 (2021). doi: 10.3390/ijms222212506.

29. WIEGERS, Cato *et al.* - Reviewing the state of the art of probiotics as clinical modalities for brain–gut–microbiota axis associated disorders. **Frontiers in Microbiology**. ISSN 1664302X. 13:November (2022) 1–10. doi: 10.3389/fmicb.2022.1053958.

30. PLAZA-DIAZ, Julio *et al.* - Mechanisms of Action of Probiotics. **Advances in Nutrition**. ISSN 21565376. 10:2019) S49–S66. doi: 10.1093/advances/nmy063.

31. ZHANG, Xiao Feng *et al.* - Clinical effects and gut microbiota changes of using probiotics, prebiotics or synbiotics in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Nutrition**. ISSN 14366215. 60:5 (2021) 2855–2875. doi: 10.1007/s00394-021-02503-5.

32. TAN, Feifei *et al.* - Effect of mesalazine combined with probiotics on inflammation and

immune function of patients with inflammatory bowel disease. **American journal of translational research**. ISSN 1943-8141. 14:11 (2022) 8234–8242.

33. SINOPOULOU, Vassiliki *et al.* - Prebiotics for induction of remission in ulcerative colitis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. ISSN 14651858. 2022:3 (2022). doi: 10.1002/14651858.CD015084.

34. DARB EMAMIE, A. *et al.* - The effects of probiotics, prebiotics and synbiotics on the reduction of IBD complications, a periodic review during 2009–2020. **Journal of Applied Microbiology**. ISSN 13652672. 130:6 (2021) 1823–1838. doi: 10.1111/jam.14907.

35. **Probiótico VSL3 10 Saquetas - Farmácia Cristiana Online**. Disponível em :<https://farmaciacristiana.pt/produto/probiotico-vsl3-10-saquetas/>>.

36. **Outras Áreas Profissionais - Áreas Profissionais - Ordem dos Farmacêuticos**. Disponível em :<https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/outras-areas-profissionais/>

37. **Farmacêuticos - INFARMED, I.P.** Disponível em :<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/licenciamentos/farmacuticos>

38. **FDA approves first oral treatment for moderately to severely active Crohn's disease | FDA**. Disponível em :<https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-first-oral-treatment-moderately-severely-active-crohns-disease>

39. ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO.