



Inês Pires de Oliveira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Potencial terapêutico dos Agonistas CBI e CB2 na Doença Inflamatória Intestinal” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Anáís Pires, Dra. Margarida Nogueira Brenha e Professora Doutora Sónia Alexandra Silva Santos e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Inês Pires de Oliveira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Potencial terapêutico dos Agonistas CBI e CB2 na Doença Inflamatória Intestinal”

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Potencial terapêutico dos Agonistas CBI e CB2 na Doença Inflamatória Crónica Intestinal” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Anáisa Pires, Dra. Margarida Nogueira Brenha e Professora Doutora Sónia Alexandra Silva Santos e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Inês Pires de Oliveira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº2013131982, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Potencial terapêutico dos Agonistas CBI e CB2 na doença Inflamatória Intestinal” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular 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, 4 de setembro de 2018.

Inês Pires de Oliveira

(Inês Pires de Oliveira)

“Põe quanto és, no mínimo que fazes!”
Ricardo Reis

AGRADECIMENTOS

Ao fim destes 5 anos de percurso académico, só me resta agradecer a cada uma das pessoas que se cruzou no meu caminho e me ajudou na concretização deste sonho.

À professora Doutora Sónia Santos, minha orientadora de tese de monografia, pelos conselhos e dicas, pela disponibilidade e por me ter acompanhado desde o início.

À direção da Farmalabor e a toda a equipa de colaboradores que tão bem me acolheram durante os três meses de estágio na indústria farmacêutica.

A toda a equipa da farmácia Nogueira Janeiro e da farmácia Janeiro, obrigada pela paciência, carinho, ensinamentos, boa-disposição e espírito de equipa. Obrigada por me deixarem fazer parte desta equipa excepcional.

Aos meus pais, João e Elisabete pelo seu amor incondicional e por me terem proporcionado esta oportunidade. A eles devo-lhes tudo.

Às minhas maninhas, Sara e Maria, que tornam a minha vida muito mais colorida. Obrigada por nunca me deixarem desistir, por alegrarem os meus dias e por todos os bons momentos que passamos juntas.

À avó Antónia por todo o afeto, apoio e compreensão, é o meu maior exemplo de fé e gratidão.

À avó Lulu, pelo carinho, coragem, força de vontade e persistência que tanto a caracterizam.

Aos meus avôs, João e Manuel, as minhas estrelinhas da sorte que mesmo já não estando cá, sei que estão sempre a torcer para que seja feliz.

À minha tia-avó que recentemente nos deixou, foi uma inspiração na minha vida.

À restante família que mesmo à distância sempre me apoiou.

Ao amor que Coimbra me apresentou. Obrigada por todo o apoio e por me ensinarem a sorrir e agradecer todos os dias. Obrigada pela ajuda e incentivo na realização desta tese.

Aos amigos de sempre, os amigos de secundário por continuarem a estar atentos à minha felicidade.

A Coimbra e aos amigos que me fizeram sonhar e acreditar que tudo é possível. À Sarinha, Diana, Inês, Aires, Carolina, Beatriz e Brazielas, obrigada por estarem sempre presentes. Um ENORME OBRIGADO, por terem tornado estes anos inesquecíveis.

A todos, o meu mais sincero, **OBRIGADO!**

ÍNDICE GERAL

CAPÍTULO I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

LISTA DE ABREVIATURAS	2
1. INTRODUÇÃO	3
2. FARMÁCIA NOGUEIRA JANEIRO	3
3. ANÁLISE SWOT	4
3.1. Pontos Fortes	4
3.2. Pontos Fracos	8
3.3. Oportunidades	10
3.4. Ameaças	11
4. CONCLUSÃO	13
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	14

CAPÍTULO II - Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

LISTA DE ABREVIATURAS	16
1. INTRODUÇÃO	17
2. ATIVIDADE FARMACÊUTICA NA INDÚSTRIA	18
3. ANÁLISE SWOT	19
3.1. Pontos Fortes	19
3.2. Pontos Fracos	22
3.3. Oportunidades	23
3.4. Ameaças	24
4. CONCLUSÃO	25
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
6. ANEXOS	27

CAPÍTULO III - Potencial terapêutico dos Agonistas CBI e CB2 na Doença Inflamatória Intestinal

LISTA DE ABREVIATURAS	42
RESUMO.....	44
ABSTRACT	45
1. INTRODUÇÃO	46
2. DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL.....	47
2.1. Etiologia da doença.....	47
2.2. Fisiopatologia da doença	50
2.2.1. Doença de Crohn	50
2.2.2. Colite Ulcerosa	51
2.3. Manifestações extraintestinais.....	52
2.4. Diagnóstico e prognóstico.....	54
3. TERAPÊUTICA ATUAL DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL	55
3.1. Terapêutica não farmacológica	55
3.2. Terapêutica farmacológica convencional.....	56
3.3. Terapêutica alternativa	60
4. SISTEMA ENDOCANABINÓIDE.....	61
4.1. Constituição do Sistema Endocanabinoide (ECS).....	61
4.1.1. Recetores canabinoides	62
4.2. Mecanismo de ação dos Endocanabinoides.....	63
5. AGONISTAS DOS RECETORES CANABINÓIDES CBI E CB2.....	66
5.1. Canabinoides Exógenos.....	67
5.1.1. Canabinoides Clássicos (Fitocanabinoides).....	67
5.1.2. Canabinoides não clássicos.....	69
5.1.3. Aminoalquilindoles.....	70
5.1.4. Eicosanoides	70
5.2. β -Cariofileno	70
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS DAS PROPRIEDADES TERAPÊUTICAS DOS CANABINOIDES NO CONTEXTO DA DII.....	71
7. PERFIL DE SEGURANÇA E REAÇÕES ADVERSAS.....	73
8. LEGISLAÇÃO ATUAL EM PORTUGAL E NO MUNDO	74
9. CONCLUSÃO.....	75
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	76

ÍNDICE DE FIGURAS

CAPÍTULO I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Figura 1 - Sistematização da Análise SWOT.....	13
---	----

CAPÍTULO II - Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Figura 1 - Organigrama da Farmalabor - Produtos Farmacêuticos, S.A.....	18
--	----

Figura 2 - Fluxograma do processo de fabrico.....	20
--	----

Figura 3 - Sistematização da Análise SWOT.....	25
---	----

CAPÍTULO III - Potencial terapêutico dos Agonistas CB1 e CB2 na Doença Inflamatória Intestinal

Figura 1 - Localização intestinal da Doença de Crohn.....	51
--	----

Figura 2 - Localização intestinal na Colite Ulcerosa.....	52
--	----

Figura 3 - Complicações extraintestinais da Doença Inflamatória Intestinal.....	53
--	----

Figura 4 - Sistema Endocanabinóide.....	62
--	----

Figura 5 - Sinalização sináptica mediada por endocanabinóides.....	64
---	----

Figura 6 - Ação do sistema Endocanabinóide na DII.....	65
---	----

ÍNDICE DE TABELAS

CAPÍTULO III - Potencial terapêutico dos Agonistas CB1 e CB2 na Doença Inflamatória Intestinal

Tabela 1 - Ensaios clínicos da terapêutica com cannabis na DII.....	71
--	----

Tabela 2 - Ensaios clínicos em doentes com DII.....	72
--	----

Inês Pires de Oliveira

CAPÍTULO I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

LISTA DE ABREVIATURAS

- ACSS** - Administração Central do Sistema de Saúde
- AIM** - Autorização de Introdução no Mercado
- Análise SWOT** - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*
- ANF** - Associação Nacional das Farmácias
- BPF** - Boas Práticas de Farmácia
- DCI** - Denominação Comum Internacional
- FC** - Farmácia Comunitária
- FEFO** - *First Expire, First Out*
- FFUC** - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
- FNJ** - Farmácia Nogueira Janeiro
- Glint** - *Global Intelligent Technologies*
- IMC** - Índice de Massa Corporal
- MICF** - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
- MNSRM** - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
- MSRM** - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
- OF** - Ordem dos Farmacêuticos
- OTC's** - *Over The Counter*
- PA** - Princípio Ativo
- PNV** - Plano Nacional de Vacinação
- PVA** - Preço de Venda ao Armazenista
- PVF** - Preço de Venda à Farmácia
- PVP** - Preço de Venda ao Público

I. INTRODUÇÃO

O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) inclui 5 anos de formação teórica e um estágio curricular obrigatório no último ano, em Farmácia Comunitária (FC). O estágio teve início a 2 de abril de 2018 e terminou a 20 de julho de 2018 na Farmácia Nogueira Janeiro (FNJ) em Águeda, sob orientação da Dr.^a Margarida Nogueira Brenha. No decorrer do estágio, foram várias as atividades que me permitiram aplicar os conhecimentos teóricos adquiridos na faculdade em contexto profissional. Assim sendo, o presente relatório visa abordar, na forma de análise SWOT, a integração dos conhecimentos teóricos na prática profissional, elencando os pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*).

O farmacêutico a exercer funções em farmácia comunitária desempenha um papel cada vez mais importante no âmbito da Saúde Pública, pois é o primeiro elo de ligação do utente à rede de cuidados de saúde. Deste modo, os principais serviços prestados pelos farmacêuticos são a gestão da terapêutica, a administração de vacinas, a preparação de medicação individualizada, a determinação de parâmetros bioquímicos, a identificação e encaminhamento de doentes de risco e a promoção de estilos de vida saudáveis e do uso responsável do medicamento.

2. FARMÁCIA NOGUEIRA JANEIRO

A farmácia Nogueira Janeiro encontra-se situada no centro da cidade de Águeda, na avenida Dr. Eugénio Ribeiro nº24, tendo como diretor técnico o Dr. José António Nogueira Janeiro. A farmácia Nogueira Janeiro abriu recentemente em novas instalações mais modernas, amplas e com melhor acessibilidade. Porém, a Sociedade António Janeiro Unipessoal já conta com alguns anos de existência, tendo adquirido a farmácia Janeiro em 1920, uma das mais antigas do concelho o que confere prestígio e confiança a ambas as farmácias. A equipa da farmácia é constituída por 4 farmacêuticos e 2 técnicas de farmácia e conta também com a parceria da farmácia Janeiro. O seu horário de funcionamento é das 9h00 às 20h00, de segunda a sexta-feira e das 9h00 às 13h00, aos sábados. Para além disso, a farmácia presta serviços de atendimento permanente (24h) todos os meses, sendo os dias alternados entre as três outras farmácias existentes na cidade. A população que frequenta habitualmente a farmácia é muito diversificada e heterogénea, incluindo adolescentes, pais de crianças em idade pré-escolar e 1º ciclo e idosos.

3. ANÁLISE SWOT

A análise SWOT é uma ferramenta de gestão que inclui duas análises complementares: uma análise interna, identificando os pontos fortes a potenciar, os pontos fracos a superar e uma análise externa ao ambiente envolvente, enumerando as oportunidades a explorar e as ameaças a neutralizar. Assim, ao longo deste relatório, serão abordados os aspetos positivos e negativos que contribuíram para a minha aprendizagem, durante o decorrer do estágio em farmácia comunitária.

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Acolhimento e fácil integração na equipa técnica

A integração na equipa de trabalho foi certamente um dos pontos fortes do estágio. Desde o início, as farmacêuticas e técnicas de farmácia incluíram-me na equipa, fazendo-me sentir como parte integrante da mesma, o que facilitou a minha aprendizagem e o desenvolvimento das atividades farmacêuticas de forma autónoma. O espírito de equipa e interajuda foram fundamentais no meu processo de aprendizagem, uma vez que todos os profissionais estiveram sempre disponíveis para me ajudar e transmitir os seus conhecimentos. A autonomia e a confiança, que desde o início me deram, ajudaram-me a saber lidar com situações imprevisíveis e a saber resolver pequenos problemas do dia-a-dia. Ao longo do estágio, atribuíram-me tarefas com diferentes graus de complexidade e responsabilidade, permitindo-me evoluir em diferentes áreas.

3.1.2. Organização do plano de estágio

A planificação do período de estágio permitiu que o mesmo se tornasse um processo de integração progressivo, nas atividades diárias da farmácia, fazendo com que os conhecimentos técnicos e práticos fossem por mim assimilados gradualmente, tendo constituído, desta forma, uma mais valia no desenvolvimento do meu estágio.

3.1.2.1. Receção e armazenamento de encomendas

Inicialmente, as funções que comecei por desempenhar foram a receção de encomendas e o aprovisionamento e armazenamento de medicamentos e produtos de saúde. Esta primeira etapa do processo de aprendizagem revelou-se extremamente importante, visto ter sido fundamental para me familiarizar com os nomes comerciais dos medicamentos e associar os princípios ativos às marcas comerciais existentes no mercado; conhecer as formas farmacêuticas e respetivas dosagens, bem como iniciar o primeiro contacto com o sistema de gestão operativo Sifarma 2000®, através do qual se gere, nomeadamente, a receção de encomendas. As encomendas entregues na farmácia pelas distribuidoras farmacêuticas devem vir sempre acompanhadas da respetiva guia de remessa ou da fatura, a partir da qual é feita a

confirmação do número de produtos enviados, a integridade da cartonagem, o preço de venda ao público (PVP), o preço de venda ao armazenista (PVA) e o preço de venda à farmácia (PVF). Durante esta atividade, é também confirmado o prazo de validade dos medicamentos e, durante o seu armazenamento, é seguida a regra FEFO ‘*First expire, first out*’, ou seja, o medicamento que se encontra à mais tempo em stock, com prazo de validade mais curto deve ser o primeiro a sair. O correto armazenamento e organização de medicamentos e restantes produtos de saúde na farmácia minimiza o tempo perdido no atendimento.

3.1.2.2. Verificação de prazos de validade e stocks

Todos os meses na farmácia, é impressa, a partir do sistema de gestão informático, uma listagem de prazos de validade de medicamentos a caducar nos três meses seguintes, de forma a fazer um controlo periódico, garantindo, assim, a segurança dos mesmos e assegurando que não são vendidos medicamentos com expiração do prazo de validade. Outra atividade que também é realizada periodicamente é a gestão e a atualização de stocks, de forma a corrigir os erros que vão surgindo ao longo de tempo.

3.1.2.3. Determinação de parâmetros bioquímicos e prestação de cuidados de saúde

Para além da venda de medicamentos e do aconselhamento farmacêutico, a farmácia desempenha um importante papel na prestação de cuidados de saúde, como a monitorização de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, nomeadamente a medição da pressão arterial, da glicémia, do colesterol total e dos triglicéridos. A determinação destes parâmetros na farmácia permite avaliar, de forma célere, imediata e não invasiva, o estado de saúde dos utentes, permitindo um aconselhamento farmacêutico personalizado ou, caso necessário, o encaminhamento para o médico, quando as medidas não farmacológicas já não são suficientes. Assim, estas determinações permitem, não só criar uma relação mais próxima com o utente, mas também incentivá-lo à adoção de estilos de vida saudáveis. São também realizadas medições de peso e altura, valores através dos quais é feita a determinação do Índice de Massa Corporal (IMC). A administração de injetáveis e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV) é outro dos serviços que esta farmácia presta aos utentes, havendo profissionais habilitados para realizar este procedimento, obedecendo às condições de higiene e segurança necessárias (PLÁCIDO *et. al.*, 2015). São igualmente prestadas consultas de nutrição, por uma nutricionista da *Easyslim*, uma vez por semana. Consultas de podologia, consultas de osteopatia, aconselhamentos dermatológicos e, recentemente, rastreios auditivos são outros dos serviços disponibilizados pela farmácia, que contribuem para a fidelização dos utentes e para a criação de valor nos serviços diferenciados prestados.

3.1.2.4. Receituário

A etapa seguinte da aprendizagem incidiu na conferência do receituário. Existem atualmente vários tipos de receitas, com as quais tive contacto durante o período de estágio: receita eletrónica, receita eletrónica materializada, receita eletrónica desmaterializada ou receita sem papel e receita manual. A prescrição através de receita eletrónica facilita o ato de dispensa de medicamentos e minimiza os erros. A receita eletrónica desmaterializada permite uma maior racionalização e controlo no acesso aos medicamentos, bem como diminuir custos associados à prescrição. No caso das receitas manuais, estas podem ser excecionalmente prescritas pelos médicos. Contudo, podem gerar alguns equívocos devido às letras quase impercetíveis dos médicos prescritores. Assim, no ato do atendimento, o farmacêutico deve ter em conta o cumprimento de alguns elementos, nomeadamente: identificação da exceção (falência informática, inadaptação do prescritor, prescrição no domicílio, até 40 receitas por mês), identificação do utente, local de prescrição, validade da prescrição e número de embalagens, identificação e assinatura do médico prescritor. Durante a conferência das receitas, estes aspetos devem ser novamente verificados. Caso contrário, o incumprimento destas regras pode ser motivo da não comparticipação das receitas e estas são devolvidas à farmácia (Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS), 2014). Depois de verificado o cumprimento destes requisitos, o farmacêutico deve também verificar que a receita foi assinada pelo utente e assinar e datar a mesma. Depois da verificação das receitas manuais, estas são separadas e agrupadas por organismos e lotes. As receitas do SNS são agrupadas em lotes de 30 receitas, fechadas no fim de cada mês e enviadas até ao dia 10 do mês seguinte para a ACSS, juntamente com os verbetes de identificação dos lotes, a relação resumo de lotes e a fatura mensal de medicamentos. As receitas respeitantes aos restantes organismos são enviadas para a Associação Nacional das Farmácias (ANF) que, posteriormente, reenvia estes receituários para os respetivos organismos.

O contacto com estas tarefas permitiu-me ter noção da importância de não cometer erros durante o atendimento, bem como na validação das receitas, de modo a evitar que a farmácia não receba o reembolso das receitas comparticipadas.

3.1.2.5. Atendimento ao público

A dispensa de medicamentos e o aconselhamento farmacêutico constituem as atividades de maior visibilidade do farmacêutico, pelas quais os utentes reconhecem o seu valor. Este foi, de facto, um dos aspetos mais importantes e enriquecedores do estágio. A interação com os utentes é bastante desafiadora, uma vez que é preciso adaptar o discurso às características individuais de cada pessoa, de forma a transmitir a informação com a maior

clareza e objetividade possíveis. Portanto, é essencial a comunicação verbal e não verbal, a proatividade e saber resolver problemas em situações de pressão. O SIFARMA 2000[®] é uma ferramenta que auxilia no atendimento, na medida em que fornece informações úteis acerca da posologia, contraindicações, interações medicamentosas e potenciais reações adversas.

No que concerne aos medicamentos de venda livre, também designados *Over The Counter* (OTC's), que incluem medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), produtos de dermocosmética e veterinários, suplementos vitamínicos, buco-dentários e dispositivos médicos, a atuação farmacêutica revela-se muito abrangente, devendo, por isso, o farmacêutico investir na sua formação, uma vez que os utentes se dirigem frequentemente à farmácia, com o objetivo de obter aconselhamento acerca de problemas de saúde menores. Nestas situações, começava por explicar medidas não farmacológicas, caso se justificasse, ou então sugeria MNSRM. Durante o decorrer do estágio, foram várias as situações que me permitiram pôr em prática os conhecimentos adquiridos na faculdade, que exemplificarei de seguida através de dois casos práticos.

Caso 1: Rapariga de 20 anos dirige-se à farmácia com o namorado a solicitar a pílula do dia seguinte.

Inicialmente, questionei-a se tomava a pílula e/ou se tinham usado outro método contraceptivo (preservativo ou outro), ao qual me respondeu que não tomava a pílula, mas que tinha, efetivamente, usado preservativo, o qual se teria rompido durante o ato sexual. A jovem referiu, ainda, que a sua menstruação estava atrasada e que o seu ciclo menstrual se encontrava desregulado. Seguidamente, perguntei-lhe se a relação sexual tinha ocorrido à menos de 72 horas, tendo a utente respondido que a mesma ocorrera acerca de 15 horas. Por fim, aconselhei a pílula do dia seguinte, Postinor[®] (Levonorgestrel) e encaminhei-a para uma consulta de planeamento familiar.

Caso 2: Senhora de 84 anos dirige-se à farmácia e solicita uma embalagem de pomada DEXAVAL[®] (Valerato de dexametasona).

Primeiramente, por se tratar de um MSRM, questionei a senhora acerca da frequência de utilização da pomada e acerca da existência de um aconselhamento médico e de receita médica. A utente respondeu que já tinha usado anteriormente aquela pomada, por indicação de um familiar, e que tinha sido eficaz. Como não era comparticipada, insistia que podia adquiri-la. Perante isto, tentei perceber para que efeito terapêutico ia ser utilizada e quais os sintomas associados, tendo ficado a saber que a intenção era aliviar a comichão na zona das virilhas. O uso de corticosteroides é útil para tratar situações de prurido, associadas a reações alérgicas,

com inflamação pronunciada, mas não a infeções fúngicas, visto que promove a evolução da inflamação e alastra a doença. Nesta situação, a automedicação pode ser prejudicial para o doente, dados os possíveis efeitos secundários associados à terapêutica. Alguns dos efeitos colaterais que justificam o cuidado no uso de corticosteroides tópicos são atrofia da pele, estrias e desenvolvimento de intolerância ao medicamento pela pele. A interrupção da aplicação provoca intensa vermelhidão, formação de pústulas e resistência às infeções. Sendo assim, compreende-se a importância de usar estes fármacos, seguindo exatamente as recomendações do médico e prestando atenção ao número de aplicações diárias e ao tempo de utilização.

3.1.3. Sistema operativo Sifarma 2000®

A farmácia dispõe do sistema informático Sifarma 2000®, ferramenta desenvolvida pela Glint, imprescindível ao seu funcionamento diário, na medida em que garante a fácil gestão interna de medicamentos e produtos de saúde, auxilia o farmacêutico nas tarefas de *backoffice*, como entrada de encomendas, faturação, gestão de stocks e prazos de validade, entre outras funcionalidades de gestão, assim como no atendimento personalizado ao utente. Durante o decorrer do MICF, a abordagem curricular a este *software* foi escassa e breve, no entanto, durante o estágio, fui gradualmente aprendendo com a ajuda da equipa técnica as funcionalidades do mesmo.

3.1.4. Fidelização dos utentes

Durante o período de estágio, verifiquei que a FNJ tem bastantes utentes fidelizados, resultado do atendimento personalizado, da qualidade do serviço prestado, da prontidão no atendimento, da atualização científica e técnica dos elementos da equipa e da diversidade de produtos e serviços disponibilizados, que geram confiança e valor acrescentado à instituição. O facto de existirem utentes fidelizados à farmácia ajudou-me a quebrar a barreira e a insegurança iniciais do atendimento ao público. Para além disso, também me permitiu fazer o acompanhamento farmacoterapêutico dos utentes e o conhecimento das patologias dos mesmos.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Receio de errar

Nos primeiros atendimentos ao balcão, senti alguma insegurança e receio em cometer algum erro no aconselhamento prestado aos utentes, pelo facto de não ter experiência nesta área. Inicialmente, fui sempre acompanhada por uma das farmacêuticas da equipa que me foi

orientando na prestação de um atendimento de qualidade, focado no utente, auxiliando-me em termos de informação científica e ajudando-me a adaptar ao software informático Sifarma 2000®. No entanto, ao longo do estágio, fui tentando relembrar alguns conceitos que me ajudaram a ultrapassar este ponto fraco. As formações internas e externas, assim como a ajuda da equipa técnica foram fundamentais.

3.2.2. Dificuldade em associar o nome comercial ao princípio ativo

Durante a formação académica, nas unidades curriculares de farmacologia, os medicamentos foram lecionados por DCI. Existem inúmeros laboratórios e marcas de medicamentos no mercado, não sendo possível abordá-los todos na faculdade. Assim, no início do estágio, deparei-me com a dificuldade de associar o princípio ativo (PA) à respetiva marca comercial, o que se tornou mais notório quando os utentes me questionavam acerca das indicações terapêuticas, reações adversas ou interações medicamentosas, referindo-se aos nomes de marca e não à DCI. Tal facto implicou que não conseguisse responder prontamente às perguntas do utente, tendo primeiro de fazer uma rápida pesquisa no sistema informático para saber qual o PA em causa.

3.2.3. Conhecimentos superficiais de algumas áreas lecionadas no MICE

Algumas unidades curriculares lecionadas no MICE, como Produtos de Uso Veterinário e dermocosmética, deveriam estar mais direcionadas para a vertente profissional e ser de cariz mais prático, adaptando-se à realidade da farmácia comunitária. A área de dermofarmácia e cosmética é muito diversificada, com várias marcas no mercado, cada uma com especificidades diferentes, focando-se em cuidados cosméticos e dermatológicos direcionados para diferentes públicos-alvo. Assim, é importante que o farmacêutico tenha conhecimento acerca dos diferentes produtos existentes no mercado, de forma a prestar um atendimento diferenciado e de qualidade. No sentido de superar estas dificuldades, participei em algumas formações, pedi esclarecimentos à equipa da farmácia e consultei os catálogos e sites das respetivas marcas de dermocosmética.

No que diz respeito à área veterinária, esta também assume um papel relevante no setor da farmácia comunitária, na medida em que diariamente aparecem utentes interessados em esclarecer dúvidas básicas relacionadas com a saúde dos seus animais. Estes cuidados farmacêuticos têm impacto a nível da saúde pública, designadamente na prevenção de doenças com potencial de transmissão ao ser humano. Contudo, esta temática foi abordada com pouca profundidade na unidade curricular de Produtos de Uso Veterinário.

3.2.4. Falhas de stock

Os erros de stock podem acontecer mesmo depois de ser feita a gestão de stocks e correção dos mesmos. Quando isto acontece, o stock que aparece no sistema informático pode ser inferior ou superior ao que existe na realidade. Tal situação pode gerar a falta de determinado medicamento para um doente e a demora no atendimento, podendo gerar alguma insatisfação por parte dos utentes.

3.2.5. Preparação pouco frequente de manipulados

A preparação de medicamentos manipulados em farmácia comunitária é atualmente uma realidade menos frequente da rotina diária. Na FNJ, quase todos os medicamentos manipulados solicitados sob apresentação de receita médica são preparados na Farmácia Serpa Pinto, no Porto. Estes são preparados segundo a Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, que estabelece as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar (Ministério da Saúde, 2004).

3.3. Oportunidades

3.3.1. Formação contínua

A formação contínua é um dos pilares da farmácia, tendo em vista a atualização dos conhecimentos da equipa técnica, de forma a assegurar que os utentes usufruem dos benefícios da terapêutica e dos produtos de saúde que adquirem. Portanto, ao longo de todo o estágio fui participando em várias sessões de formação internas e externas. Frequentei ações de formação no âmbito do tratamento de feridas, promovida pelo grupo HARTMANN®, na qual aprendi algumas técnicas e novos produtos úteis no tratamento de feridas. Foi também promovida, pela mesma empresa, uma formação sobre incontinência urinária, um tema pouco abordado, mas com grande impacto na qualidade de vida do utente e sobre o qual tinha poucos conhecimentos. A formação intitulada ‘olho vermelho’ promovida pela BAUSCH + LOMB® incidiu sobre a anatomia do olho, distinção entre os principais tipos de conjuntivites, principais sintomas associados à alergia ocular e terapêutica farmacológica. Esta formação foi uma mais-valia no meu estágio, uma vez que sentia algumas dificuldades em aconselhar produtos nesta área tão sensível que é o olho. Frequentei também uma ação de formação de dermocosmética da marca espanhola MartiDerm®, que utiliza ampolas de proteoglicanos e vitamina C pura. Fiquei a conhecer toda a gama de produtos desta marca e, apesar de não ser uma das marcas existentes na farmácia onde estagiei, considero ser uma mais-valia para o meu futuro profissional. Particpei na formação do grupo Cosmética Activa, sobre produtos da Vichy®, da La Roche Posay® e da nova marca dermocosmética CeraVe®. Adquiri conhecimentos acerca

de algumas gamas destas marcas, com destaque para os produtos solares e de hidratação. A sessão de formação sobre 'Higiene e cuidados de saúde oral' revelou-se extremamente importante, uma vez que esta é uma temática bastante solicitada pelos utentes. O farmacêutico desempenha um papel preponderante na prevenção das doenças orais e na manutenção da higiene oral. Assisti igualmente a uma formação promovida pela KrKa[®], sobre a doença venosa crónica, durante a qual foram abordados os sintomas, manifestações clínicas, diagnóstico, medidas higieno-dietéticas e terapia compressiva, tendo sido também apresentadas algumas dicas para efetuar corretamente as medições das várias zonas da perna do utente, com a finalidade de aconselhar a meia de compressão mais adequada. Este último aspeto revelou-se de extrema utilidade durante os atendimentos que posteriormente realizei. Por fim, assisti a uma formação na área de veterinária, na presença de um médico veterinário, durante a qual foram esclarecidas várias dúvidas sobre anticoncecionais, desparasitantes internos e externos, produtos oftalmológicos, auriculares, bem como produtos de higiene. Esta formação foi importante, uma vez que o mercado veterinário é cada vez mais exigente e há uma evolução do consumo de produtos e serviços pelo consumidor. Além disso, acompanhar o mercado, aprofundar conhecimentos e garantir a segurança é vital para a prestação de um serviço de qualidade.

3.3.2. Criação de um espaço veterinário

Dada a grande procura de produtos de uso veterinário por parte das pessoas da cidade e das aldeias mais próximas e dado o crescimento deste segmento no mercado farmacêutico, foi recentemente criado na farmácia um espaço veterinário, de modo a satisfazer as necessidades dos utentes. A criação deste espaço de destaque permitiu-me colocar em prática o aconselhamento farmacêutico nesta área.

3.4. Ameaças

3.4.1. Alteração ao regime de comparticipação no preço dos medicamentos

Ao longo do estágio, constatei que o preço dos medicamentos ia sendo sujeito a atualizações constantes, devido às alterações de comparticipação por parte do Estado. Esta situação gera algum descontentamento por parte dos utentes, uma vez que estão habituados a pagar determinado valor pelos medicamentos habituais e reclamam pelo facto de estes terem aumentado de preço. A relação farmacêutico-utente fica ameaçada. Os utentes não compreendem que os preços praticados são os mesmos em todo o lado e que esta alteração não é da responsabilidade da farmácia.

3.4.2. Produtos esgotados

De acordo com decreto-lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto acerca do Estatuto do Medicamento, o artigo 6.º, respeitante à obrigação de fornecimento e dispensa, estabelece que “os fabricantes, importadores, distribuidores por grosso, farmácias de oficina, serviços farmacêuticos hospitalares e locais autorizados a vender MNSRM estão obrigados a fornecer, a dispensar ou a vender os medicamentos que lhes sejam solicitados, nas condições previstas no presente decreto-lei e na demais legislação aplicável” (Ministério da Saúde, 2006).

No entanto, alguns medicamentos encontram-se esgotados ou com restrições à sua distribuição no mercado farmacêutico nacional durante determinados períodos de tempo. Esta situação causa alguma desconfiança por parte dos utentes que sentem que o serviço prestado não é de qualidade e a confiança no farmacêutico é colocada em causa. Contudo, o farmacêutico comunitário não consegue evitar esta questão, porque tudo depende dos Laboratórios que detêm a autorização de introdução no mercado (AIM) do medicamento. Parte desta situação pode ser devida à exportação paralela que, estando consignada em decreto-lei, é legal e permitida. Estes medicamentos, nos países do Norte da Europa, têm um custo mais elevado do que nos países do Sul e, portanto, as empresas encontram maior rentabilidade na exportação para esses países. Deste modo, tal facto leva a que as indústrias farmacêuticas racionem o número destes medicamentos no mercado nacional. Isto gera, não só sérios problemas na cadeia de distribuição do medicamento, mas também desigualdades no acesso aos mesmos, põe em causa a continuidade de tratamentos e compromete o serviço de proximidade das farmácias. Verifiquei esta rutura sistemática de stocks em medicamentos como o Lasix[®], Januvia[®], Bactrim[®] e Doce Alívio[®].

4. CONCLUSÃO

A realização deste estágio em FC possibilitou-me contactar com toda a dinâmica da realidade do exercício profissional e aplicar os conhecimentos técnico-científicos adquiridos na faculdade a situações da prática diária da farmácia. Coloquei em prática conhecimentos de gestão farmacêutica, aprovisionamento, receção de encomendas, gestão de stocks, conferência de receituário, encomendas diárias e instantâneas, determinação de parâmetros bioquímicos e, por fim, o atendimento ao público. Nesta última fase do processo de aprendizagem, percebi que é essencial o foco no utente e, para isso, é importante saber ouvir, prestar muita atenção ao que o utente tem para nos dizer, processar a informação sem criar juízos de valor, saber questionar e responder, aliando o conhecimento técnico-científico à empatia, de forma a estabelecer uma relação interpessoal de confiança.

O papel do farmacêutico é, indubitavelmente, preponderante na prevenção e no tratamento de doenças, por ser ele o responsável por desempenhar importantes ações a nível da promoção da saúde pública. De forma a prestar um serviço de excelência, a formação contínua e atualizada do farmacêutico é imprescindível.

Este estágio foi sem dúvida, uma experiência bastante positiva contribuindo para o meu desenvolvimento pessoal e profissional.

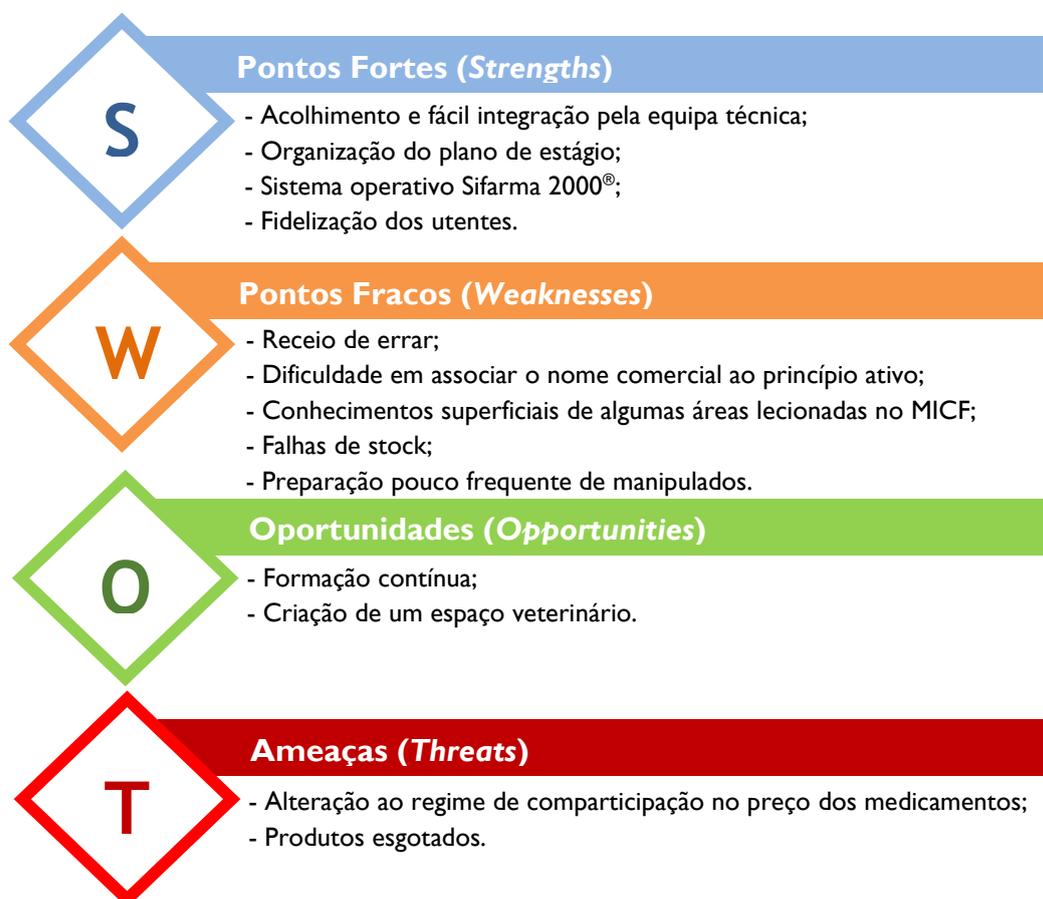


Figura I - Sistematização da Análise SWOT.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ❖ ADMINISTRAÇÃO CENTRAL DO SISTEMA DE SAÚDE - **Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde.** (2014) 1–39.
- ❖ Ministério da Saúde - **Portaria nº. 176/2016, de 30 de agosto.** Diário da República. nº167 - Série I (2006), 6297 - 6383.
- ❖ Ministério da Saúde – **Portaria nº 594/2004, de 2 de junho.** Diário da República. nº129 - Série-IB (2004), 3441-3445.
- ❖ PLÁCIDO, G. M.; GUERREIRO, M. P. - **Administração de vacinas e medicamentos injetáveis por farmacêuticos,** 2015. [Acedido a 5 Maio de2018]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/administracao_de_vacinas_422422393593e89bf6097e.pdf.
- ❖ SANTOS, H.J., CUNHA, I., COELHO, P., CRUZ, P., BOTELHO, R., FARIA, G., MARQUES, C., GOMES, A. – **Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF).** 3ª Edição. Concelho Nacional da Qualidade, 2009. [Acedido a 12 de junho 2018]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf.

Inês Pires de Oliveira

CAPÍTULO II

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

LISTA DE ABREVIATURAS

Análise SWOT - *Strenghts* (pontos fortes), *Weaknesses* (pontos fracos), *Opportunities* (oportunidades) e *Threats* (ameaças)

APIFARMA - Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica

BPF – Boas Práticas de Fabrico

DMF - *Drug Master File*

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

GMP's - *Good Manufacturing Practices*

I&D - Investigação e Desenvolvimento

IF - Instrução de Fabrico

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P

IPC - *In Process Control*

ISO - *International Organization for Standardization*

iTech - *High Technology*

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

NOP - Núcleo de Optimização da Produção

OF - Ordem dos Farmacêuticos

OMS - Organização Mundial de Saúde

SA - Substância Ativa

Sistema ERP - *Enterprise Resource Planning*

SMED - *Single Minute Exchange of Die*

I. INTRODUÇÃO

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) envolve um plano curricular muito variado e multidisciplinar de cinco anos de formação académica, culminando com o estágio curricular. Ao longo destes cinco anos, foram várias as unidades curriculares lecionadas, abrangendo diversas áreas, convenientemente articuladas em vertentes teórica e prática, fundamentais na aquisição de conhecimentos essenciais à prática profissional. Assim, com vista a aplicá-los e de modo a perceber a realidade do exercício profissional, torna-se vital a existência de uma última unidade curricular: o 'Estágio Curricular'.

O meu estágio em indústria farmacêutica teve início a 8 de janeiro de 2018 e terminou a 28 de março de 2018, na área da produção na unidade industrial Farmalabor, sob orientação da Doutora Anaísa Pires. O presente relatório visa apresentar, de forma sucinta e fundamentada, uma visão global, estruturada na forma de análise SWOT, a minha experiência na indústria farmacêutica, área que me despertou interesse ao longo do meu percurso académico.

A história da indústria farmacêutica em Portugal remonta a 1891, ano em que foi fundada a companhia portuguesa de higiene. Em 1970, a aposta da indústria farmacêutica internacional em Portugal aumentou significativamente, tendo surgido, assim, diversas empresas farmacêuticas em território nacional, entre as quais a Medinfar (APIFARMA, 2017). A Medinfar é um grupo empresarial farmacêutico de capital português, com sede em Lisboa – Amadora e com diversos campos de atuação na saúde, desde o setor de Investigação e Desenvolvimento (I&D), produção industrial, distribuição até ao setor de marketing e vendas. A grande maioria dos produtos de uso humano do grupo Medinfar são produzidos na unidade industrial Farmalabor. A Farmalabor, unidade fabril sediada na zona industrial de Condeixa-a-Nova, distrito de Coimbra, surgiu em 1962, tendo sido adquirida em 2001 pelo grupo Medinfar. Está dedicada à produção para marca própria e para terceiras, num regime de *outsourcing*, tendo como clientes diversas entidades farmacêuticas nacionais e internacionais. Atualmente, é uma empresa altamente especializada na produção e comercialização de produtos de saúde de elevada qualidade (MEDINFAR, 2014). A Farmalabor está devidamente organizada em diversos setores, de forma a garantir os elevados padrões de qualidade no fabrico e controlo dos seus produtos e, portanto, encontra-se certificada pelas normas ISO9001, destinada à certificação do sistema de gestão da qualidade da empresa (ISO, 2015),

ISO14001, norma respeitante à gestão de qualidade ambiental (Instituto Português da Qualidade, 2015) e OHSAS18001, norma que certifica o sistema de gestão da segurança e saúde no trabalho (ABNT, 2007).

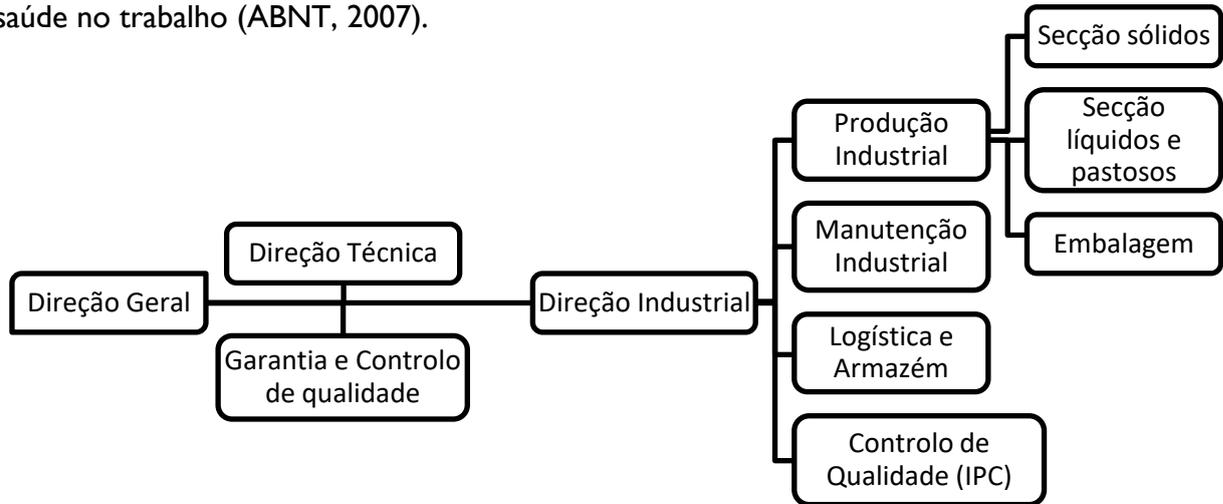


Figura I - Organograma da Farmalabor - Produtos Farmacêuticos, S.A.

2. ATIVIDADE FARMACÊUTICA NA INDÚSTRIA

O farmacêutico especialista em indústria farmacêutica desempenha um papel crucial em todo o circuito do medicamento, desde a I&D molecular, produção, controlo, garantia de qualidade, até à regulamentação do medicamento, de forma a garantir o rigor e a qualidade dos produtos comercializados no mercado farmacêutico. Assim, as competências técnico-científicas e a garantia do cumprimento das Boas Práticas de Fabrico (BPF) são da responsabilidade da supervisão farmacêutica.

No que concerne às competências do farmacêutico a exercer a atividade profissional, na área da produção, destacam-se as seguintes: conhecer as determinantes que afetam a formulação de fármacos, a estabilidade e a bioequivalência; entender os principais processos de fabrico de medicamentos, bem como os equipamentos associados, etapas e parâmetros críticos dos processos; reconhecer e obedecer às exigências das autoridades regulamentares de saúde; implementar controlos de qualidade em processo (*In Process Control*, IPC's) e verificar a existência de desvios em relação aos valores de referência; analisar e identificar a influência que modificações nos procedimentos, equipamentos, infraestruturas e matérias-primas têm no processo de fabrico e intervir na validação de processos e procedimentos de higienização. (Ordem dos Farmacêuticos, 2014).

3. ANÁLISE SWOT

A análise SWOT consiste num modelo de gestão, no qual é realizada uma análise interna à organização, elencando pontos fortes (*Strengths*) a potenciar, pontos fracos (*Weaknesses*) a ultrapassar e uma análise externa ao ambiente envolvente destacando oportunidades (*Opportunities*) a explorar e ameaças (*Threats*) a eliminar.

Deste modo, a presente análise visa avaliar o interesse da frequência do estágio em indústria farmacêutica, a integração da aprendizagem teórica em contexto da realidade profissional e a adequação do curso às perspetivas profissionais futuras.

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Acolhimento, ambiente de trabalho e motivação da equipa

Desde o início desta experiência profissional, que toda a equipa da produção me acolheu da melhor forma no ambiente de trabalho diário, desde a chefia, passando pelos preparadores técnicos, equipa de higienização até aos técnicos de manutenção, demonstrando toda a disponibilidade para me ensinarem os processos de fabrico, cumprimento das boas práticas de fabrico (*Good Manufacturing Practices, GMP's*), funcionamento dos equipamentos e preenchimento da documentação de instrução de fabrico.

O trabalho em equipa e a motivação que demonstraram diariamente face aos problemas que surgiam é, sem dúvida, um aspeto a salientar no meu estágio, dado que só assim tive a perceção da realidade desafiante da área de produção farmacêutica.

3.1.2. Perceção do mercado de trabalho e da dinâmica empresarial

O estágio em Indústria Farmacêutica, sendo o primeiro contacto com o mundo do trabalho, permitiu-me ter uma visão da realidade profissional e conhecer a organização das diferentes atividades desenvolvidas pelos farmacêuticos supervisores, que garantem a qualidade, eficácia e segurança do medicamento, durante o seu processo de fabrico.

Os lotes de produção de cada produto têm um dossier de registo, designado instrução de fabrico (IF), segmentado nas diferentes fases do processo. Neste mesmo documento, consta a lista de verificação de higienização das salas e dos equipamentos, o fluxograma de fabrico, o modo operativo das máquinas, os registos, a folha de controlo de variáveis de processo, os rendimentos de cada fase, a documentação dos equipamentos e a folha de controlo de qualidade do produto intermédio (*In Process Control, IPC*).

3.1.3. Conhecimento de toda a área de produção

Durante estes três meses, pude conhecer as duas secções de produção da Farmalabor e a secção da embalagem. Esta passagem pelas duas secções da produção: a secção das formas sólidas, local onde se desenvolveu a maior parte do meu estágio, e a secção dos líquidos e pastosos revelou ser uma mais-valia, uma vez que me inteirei das atividades desenvolvidas em cada área, o que poderá ser útil futuramente para cargos de supervisão farmacêutica e gestão de qualidade.

Na secção das formas líquidas e pastosas, acompanhei as fases de mistura para preparação de formas farmacêuticas pastosas (cremes), emulsões, soluções e xaropes. Acompanhei e participei em processos produtivos de enchimento de bisnagas, frascos e ampolas. Neste setor da produção, alguns dos produtos seguem uma linha de produção sequencial.

De forma a ter uma visão global de toda a área de produção, fui conhecer a secção da embalagem, na qual é feita a blistragem e embalamento do produto semi-acabado.

A secção dos sólidos é o setor da empresa com maior nível tecnológico, iTech (*High Technology*), constituído por várias salas de produção, onde são visíveis a automação e a produção de lotes em contínuo (Figura 2).

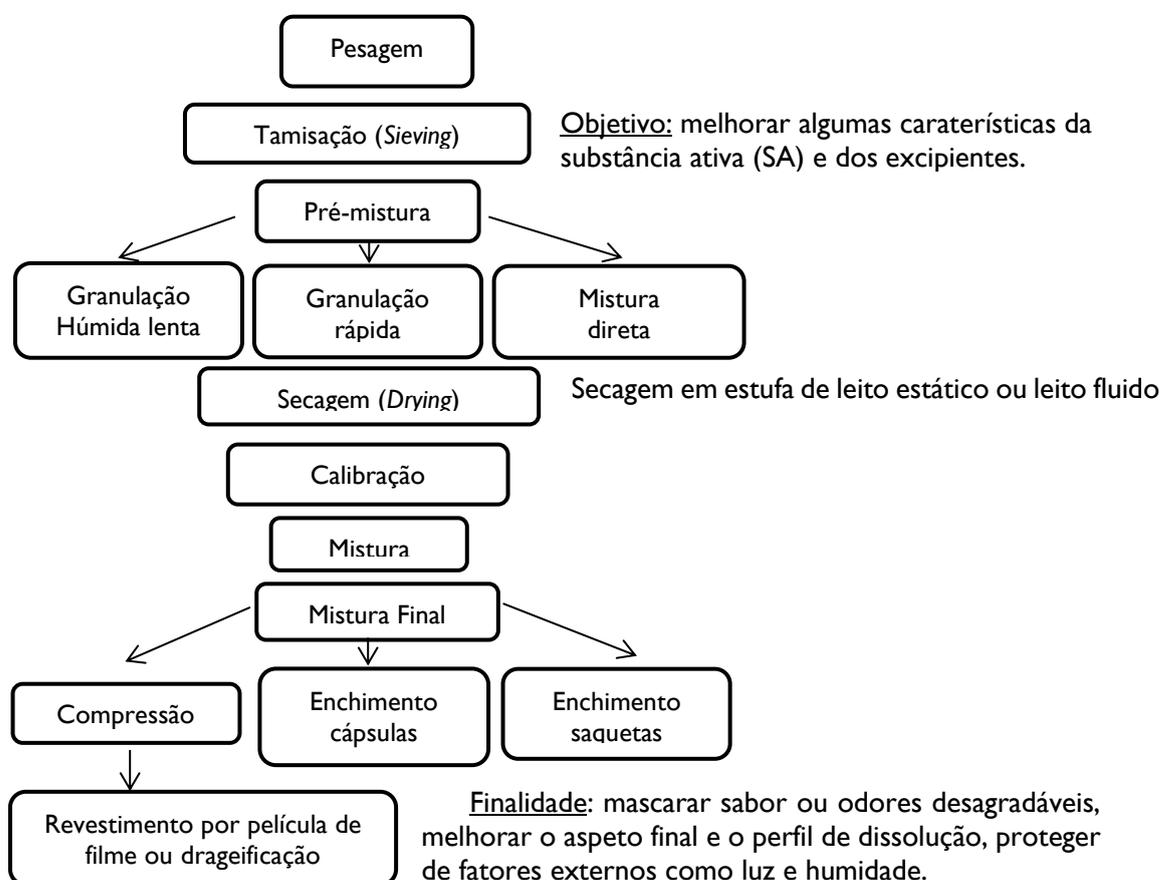


Figura 2 - Fluxograma do processo de fabrico.

3.1.4. Contacto com a língua inglesa

Durante o estágio, fui realizando alguns trabalhos propostos pela minha orientadora, tendo lido para tal alguns documentos em inglês que me permitiram familiarizar com alguns termos técnico-científicos específicos desta área da tecnologia farmacêutica. Foi-me proposta a realização de dois documentos sobre *Film coating*, nomeadamente, um esquema de *troubleshooting* de revestimento por filme e parâmetros críticos do processo de revestimento de comprimidos (anexo 1 e 2), que me ajudaram a perceber melhor e mais aprofundadamente a tecnologia de revestimento de comprimidos, abordada durante a formação académica e agora aplicada à realidade industrial.

3.1.5. Consolidação de conhecimentos teóricos e práticos

Na secção dos sólidos, são vários os processos tecnológicos à escala industrial que tive oportunidade de ficar a conhecer, tendo sido, assim, possível a aplicação de conhecimentos teóricos adquiridos durante o MICF a processos e técnicas de fabrico da realidade profissional. Assim, coloquei em prática conhecimentos relativos à preparação de formas farmacêuticas sólidas: comprimidos, cápsulas e granulados. Uma das técnicas operativas que tive a oportunidade de conhecer mais aprofundadamente foi a técnica de revestimento de comprimidos. Esta é realizada num sistema de bacia de revestimento, constituída por um conjunto de pás defletoras, na qual são introduzidos os comprimidos. Durante este processo de revestimento, são vários os parâmetros de processo e de formulação a ter em consideração (AULTON et. al., 2013)(consultar anexo I), devendo, por isso, ser periodicamente verificadas e registadas as condições de revestimento no decorrer do procedimento. Tive também a oportunidade de aprofundar, durante o estágio, conhecimentos relativamente à conceção, preparação e controlo de formas farmacêuticas líquidas e semi-sólidas e materiais de acondicionamento. Contactei com a tecnologia de preparação de *pellets*, tendo assistido ao revestimento de *pellets* inertes em câmara de wurster. Também tive contacto com alguns princípios de GMP's de medicamentos de uso humano e veterinário. As GMP's garantem que os medicamentos são rigorosamente produzidos e controlados, garantindo a sua qualidade. Assim, alguns exemplos da integração da aprendizagem teórica em contexto prático são a utilização de filtros de ar adequados a cada sala em operação e a manutenção de um diferencial de pressão entre as antecâmaras e as salas de produção, de forma a garantir que o risco de contaminação dos produtos é minimizado.

3.1.6. Formação contínua

Durante o meu estágio em indústria farmacêutica, adquiri novos conhecimentos verdadeiramente fundamentais para a minha formação profissional, nomeadamente formação

em *checkmaster*, equipamento associado a uma máquina de compressão, responsável por fazer determinações de controlo de qualidade dos comprimidos, de forma totalmente automática, à medida que estes vão sendo produzidos. Desta forma, permite a monitorização da massa média, espessura, diâmetro e dureza. Este equipamento permite um controlo rigoroso do processo de produção de comprimidos, ajustando os valores de peso que se encontrem fora das especificações. Para além disso, participei numa formação sobre farmacovigilância, “ciência e atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer outros problemas relacionados com medicamentos” (OMS, 2002), no sentido de notificar possíveis reações adversas a determinado medicamento.

3.1.7. Profissionalismo e qualificação da equipa

A empresa é constituída por um núcleo de profissionais altamente qualificado, apostando na valorização da evolução do desempenho técnico-científico gradual de cada colaborador, com o intuito de garantir a qualidade dos medicamentos produzidos. As pessoas são, indubitavelmente, consideradas a chave do sucesso e o fator de distinção desta empresa. E esta equipa altamente especializada, qualificada, cooperativa e com espírito de interajuda foi determinante na minha aprendizagem.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Áreas do conhecimento pouco abordadas no MICE

Ao longo deste período de estágio, senti algumas lacunas na minha formação, não só nas valências de gestão empresarial e empreendedorismo, que considero serem fundamentais para a gestão de equipas e produtos, mas também em algumas competências informáticas em *Excell*, *Lotus Notes*, sistema *ERP (Enterprise Resource Planning)*. No entanto, estas áreas poderão ser aprofundadas, posteriormente, através da frequência periódica de formações, dado que a formação permanente e atualizada é essencial na dinâmica profissional.

3.2.2. Caráter observacional de algumas atividades

A maioria das atividades desenvolvidas foi apenas de carácter observacional e, por isso, a minha contribuição no trabalho diário foi pouco significativa, dado que a função dos farmacêuticos nesta área da produção passa pela gestão da equipa de operadores técnicos, gestão do planeamento de produção semanal, resolução de problemas de processo e de formulação. Todavia, considero que a perceção desta dinâmica de trabalho e das responsabilidades da chefia foi de extrema importância para o meu enriquecimento profissional.

3.2.3. Pouca disponibilidade da equipa de supervisores

Durante o período de estágio, a equipa de supervisão nem sempre tinha disponibilidade para me acompanhar, dadas as suas responsabilidades diárias e o volume de trabalho. Todavia, pude, assim, desenvolver maior autonomia no desempenho das atividades propostas.

3.2.4. Inexistência de um plano de estágio previamente delineado

Durante o período de estágio, não existiu um planeamento das atividades a realizar ao longo destes 3 meses e, portanto, permaneci a maior parte do tempo na secção dos sólidos. Contudo, a permanência da maior parte do tempo de estágio numa secção possibilitou-me conhecer mais detalhadamente o funcionamento diário da mesma.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Metodologia Kaizen e aplicação de SMED com vista à melhoria contínua

A área de produção da empresa é constituída por um núcleo de otimização da produção (NOP), que tem como objetivo a implementação da metodologia Kaizen. A metodologia Kaizen foi desenvolvida pela Toyota® e utiliza conceitos japoneses, KAI = Mudar e ZEN = Melhor, com o intuito de obter a melhoria contínua de uma organização. Envolve a consciencialização de vários valores pela equipa de produção: valorização do trabalho em equipa e envolvimento de todas as pessoas, adaptação a ideias inovadoras, autodisciplina, reconhecimento e resolução dos problemas que surgem, tentando perceber a sua origem e evitando que se voltem a repetir. Segundo esta estratégia: “Um dia não deveria passar sem que alguma forma de melhoria tenha sido feita” (KAIZEN, 2018), sendo, para isso, essencial a aplicação do método SMED (*Single Minute Exchange of Die*), ou seja, uma metodologia de redução de tempos de *setup* de uma máquina ou linha de montagem possibilitando o aumento da eficiência produtiva. Assim, garante-se elevada qualidade e máxima eficiência no menor tempo possível.

3.3.2. Integração de um número significativo de farmacêuticos na secção dos sólidos

Na secção dos sólidos, existem atualmente três farmacêuticas a trabalhar com responsabilidades de chefia, que asseguram diariamente a dinâmica de funcionamento da produção de formas farmacêuticas sólidas, uma vez que se trata de uma área em grande desenvolvimento tecnológico, que envolve conceitos de formulação farmacêutica críticos.

3.3.3. Área farmacêutica promissora

A indústria farmacêutica, tanto a nível do mercado nacional, como internacional, tem vindo a evoluir constantemente, sendo uma área em crescimento. A empresa tem vindo a ser sujeita, nos últimos anos, a projetos de modernização industrial, de forma a potenciar a sua capacidade produtiva e a possibilitar a adaptação a novos desafios. Devido à queda de inúmeras patentes de medicamentos nos próximos anos, bem como ao surgimento de moléculas com novas atividades terapêuticas, esta é uma área com grandes perspectivas profissionais futuras para farmacêuticos.

3.4. Ameaças

3.4.1. Reduzido número de estágios obrigatórios ao longo do curso

Durante os cinco anos do curso, não existem oportunidades de frequência de estágios obrigatórios. Desta forma, para além de pouco contacto com o mercado de trabalho, temos pouca perceção das possíveis saídas profissionais. Além disso, os estágios existentes, que nos ajudam a familiarizar com a realidade profissional, são extracurriculares e autopropostos, não estando as competências desempenhadas sujeitas a avaliação, pelo que o grau de exigência não se torna adequado.

3.4.2. Presença de outros profissionais a desempenhar funções semelhantes

Na área de produção da empresa, além de farmacêuticos a exercer funções de supervisão, a equipa é também constituída por engenheiros químicos e eletrotécnicos. Estas áreas de formação competem com as mesmas funções desempenhadas pelos farmacêuticos na indústria. Estes profissionais encontram-se cada vez mais bem formados em valências de gestão e dinâmica empresarial, que muitas vezes falham na formação base do farmacêutico. Portanto, estes profissionais são uma mais-valia para a empresa, por permitirem criar uma equipa multidisciplinar, capaz de gerar visões diferentes face aos problemas que surgem diariamente. Desta forma, é importante investir em unidades curriculares de gestão industrial e valorizar o farmacêutico na formulação e gestão de medicamentos, de forma a que outros profissionais não sejam uma ameaça às funções desempenhadas pelo farmacêutico.

4. CONCLUSÃO

Esta experiência, na área da produção da indústria farmacêutica, foi realmente um desafio gratificante e enriquecedor, uma vez que me fez crescer a nível pessoal, mas sobretudo a nível profissional. Para além de ter permitido uma melhor perceção do papel preponderante do farmacêutico em ambiente industrial, este estágio também possibilitou a minha preparação para a nova etapa que será a entrada no mercado de trabalho.

O nível de qualidade das instalações e da equipa de profissionais desta empresa é bastante elevado e, ao fim destes três meses, aprendi bastante com todos os colaboradores da área de produção. Como referido no presente relatório, o papel da supervisão farmacêutica é, assim, fundamental nesta área do conhecimento.

O balanço que faço da experiência em indústria farmacêutica é, indubitavelmente, positivo, uma vez que me abriu horizontes para uma nova área profissional que desconhecia e me possibilitou a aprendizagem de processos de fabrico, para além da escala laboratorial da faculdade.



Figura 3 - Sistematização da Análise SWOT.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

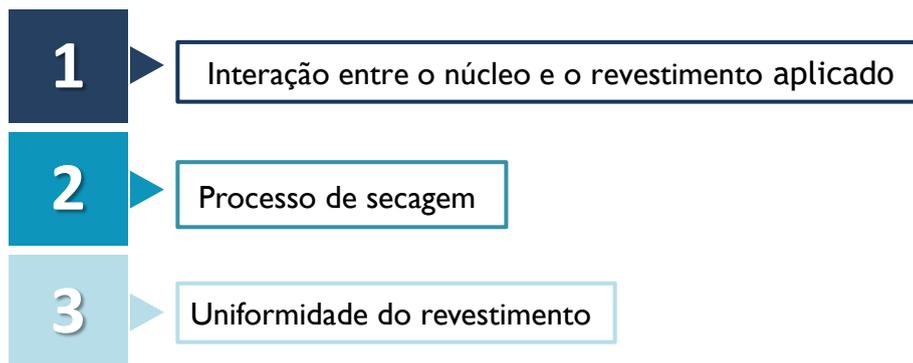
- ❖ ABNT, I. - OHSAS 18001 - **Sistemas de gestão da saúde e segurança ocupacional**. Abnt, Iso. (2007) 1–35.
- ❖ APIFARMA - **O medicamento e a indústria farmacêutica em Portugal**, 2017. [Acedido a 8 de março 2018.] Disponível na Internet: <<https://www.apifarma.pt/apifarma/medicindustimeline/Paginas/medicindustimeline.aspx>>
- ❖ AULTON, M. E.; TAYLOR, M. G. K. - **Aulton's Pharmaceutics - The Design and manufacture of medicines**. 4ª Edição. London : Elsevier Health Sciences UK, 2013. ISBN 978-0-7020-4290-4.
- ❖ FETTE COMPACTING – **Checkmaster: Medição totalmente automatizada das características do comprimido**, 2012. [Acedido a 25 fevereiro de 2018]. Disponível na Internet: <<http://www.fette.com.br/produtos/produto.aspx?produtoSubID=5>>
- ❖ INSTITUTO PORTUGUÊS DA QUALIDADE - **NP EN ISO 14001:2015 - Sistemas de gestão ambiental - Requisitos e linhas de orientação para a sua utilização**. (2015) 46.
- ❖ (ISO), I. O. For S. - **Norma Np En Iso 9001**. Instituto Português da Qualidade. (2015).
- ❖ KAIZEN INSTITUTE - **O que é Kaizen?** 2018. [Acedido a 8 de março]. Disponível na Internet: <https://pt.kaizen.com/quem-somos/significado-de-kaizen.html>.
- ❖ MEDINFAR - **O grupo Medinfar e empresas do grupo, áreas de atuação e produtos**. 2014. [Acedido a 8 março de 2018]. Disponível na Internet: <<http://www.medinfar.pt/o-grupo/>>
- ❖ ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Áreas Profissionais: Indústria Farmacêutica**. [Acedido a 10 março de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/industria-farmaceutica/>
- ❖ ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Competências Farmacêuticas e atribuição de Especialidades**, 2014. [Acedido a 10 de março 2018]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/competencias_e_especia_18767615595bc99d944a3.pdf
- ❖ ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Valor do Farmacêutico**, 2016. [Acedido a 15 de março 2018]. Disponível na Internet: <<http://www.valordofarmaceutico.com/>>

6. ANEXOS

ANEXO I – ‘Parâmetros críticos do processo de revestimento de comprimidos revestimento de comprimidos’

O processo de revestimento de comprimidos é um procedimento complexo, com diversas variáveis relacionadas com as características dos núcleos, formulação de revestimento, equipamento e condições de operação que determinam a qualidade do filme e a performance do processo de revestimento.

As variáveis que afetam a qualidade (visual e funcional) de comprimidos revestidos têm efeito sobre:



1 Variáveis que influenciam a interação entre o núcleo e o revestimento

❖ Núcleos

- Constituintes do núcleo influenciam a adesão ao filme de revestimento
- Porosidade – tem influência na adesão do filme de revestimento
- Rugosidade da superfície dos núcleos tem influência sobre: pulverização da solução de revestimento sobre a superfície dos núcleos e rugosidade do revestimento

❖ Solução de revestimento

- Conteúdo em sólidos – influencia a rugosidade do revestimento e a viscosidade
- Viscosidade
- Tensão superficial

❖ Processo de secagem

- Velocidade de secagem tem influência sobre a viscosidade da solução de revestimento
- Temperatura

2 Fatores que influenciam o processo de secagem

❖ Sistema de atomização

- Abertura do nozzle
- Pressão de atomização
- leque

- ❖ **Condições de secagem**
 - Fluxo de ar
 - Temperatura
 - Humidade
- ❖ **Débito solução**
- ❖ **Conteúdo em sólidos na solução de revestimento**
- ❖ **Velocidade do tambor**
- ❖ **Pás do tambor de revestimento**

3 Fatores que influenciam a uniformidade do revestimento

<p>Núcleos</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Formulação - Tamanho e Forma ⇒ pode influenciar aspetos importantes do revestimento tais como: Dureza e friabilidade do comprimido; Desgaste e erosão durante o processo de revestimento; Uniformidade de cor; Formação de gémeos; O aspeto - Porosidade - Dureza - Como dureza mínima ideal em comprimidos para revestir considerar entre 8 – 10 kp. Comprimidos de dimensões maiores podem precisar de valores de dureza mais elevados - Friabilidade - comprimidos para revestir devem ter como valor máximo de friabilidade 0,5%, com preferência inferior a 0,1% - Higroscopicidade - Rugosidade
<p>Formulação de revestimento</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Escolha de solventes ou co-solventes ⇒ Impacto significativo na permeabilidade, porosidade e resistência mecânica do filme - Volatilidade do solvente - Viscosidade (Maior viscosidade ⇒ Libertação mais lenta do princípio ativo) - Conteúdo de sólidos (Viscosidade da solução aumenta à medida que o conteúdo de sólidos aumenta) - Tensão superficial - Tipo de plastificante - Teor de Surfactante - Tipo de corante - Opacificante (Dióxido de titânio é misturado com outros corantes/pigmentos para promover revestimento completo)
<p>Sistema de pulverização da solução (Atomização)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Desenho e número de pistolas - Distância das pistolas ao leito dos comprimidos: 15 – 25 cm - Posição das pistolas ao leito dos comprimidos: ângulo superior a 90° - Distância entre as pistolas - Velocidade de atomização – influencia a quantidade de solução de revestimento que é depositada nos núcleos e a quantidade de revestimento que é perdida durante o processo. - Pressão de atomização: 0.5 – 5.0 bars

	<p>IDEAL: baixa pressão de atomização e gotículas de revestimento pequenas (elevada pressão de atomização pode causar “<i>spray drying</i>” e baixa pressão de atomização pode causar defeitos dos núcleos. A superfície rugosa também depende da pressão de atomização)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diâmetro do <i>nozzle</i>: 0.8 – 2.0 mm - Taxa de pulverização (débito) - Grau de atomização - Leque
Ar de entrada	<ul style="list-style-type: none"> - Qualidade do ar - Temperatura ar entrada - Humidade <p>(A humidade e a temperatura do interior do tambor - fundamental para a evaporação do solvente e formação de filme de revestimento uniforme especialmente com dispersões poliméricas)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Volume - Débito - Equilíbrio entre o ar de entrada e o ar de saída
Tambor de revestimento	<ul style="list-style-type: none"> - Dimensões e conceção do tambor e das pás - Velocidade de rotação do tambor - Configuração e número de pás - Carga do tambor (tamanho do lote) - Temperatura e humidade do leito de comprimidos <p>Requisitos básicos: Distribuição, mistura e secagem contínua; extração dos vapores dos solventes</p>

**ANEXO 2 - Resolução de problemas de revestimento por filme
(Esquema de *Troubleshooting*)**

PROBLEMA	CAUSA	SOLUÇÃO
<p><u>Comprimidos partidos</u></p>  <p>Comprimidos separam-se. Este fenômeno pode ocorrer durante o carregamento do tambor, durante o revestimento ou durante a descarga</p>	<p><u>1. Características dos núcleos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Comprimidos não são suficientemente resistentes - Formato dos núcleos difíceis de revestir <p><u>2. Formulação de revestimento:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Concentração de sólidos da solução de revestimento baixa <p><u>3. Processo de revestimento:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Velocidade do tambor demasiado elevada - Desenho das pás não é o mais adequado - Débito da solução de revestimento demasiado baixo 	<ul style="list-style-type: none"> - Melhorar as características dos núcleos a revestir (Ex: adição de plastificante à formulação como o hidroxipropil celulose); aumentar a dureza dos núcleos - Aumentar a concentração de sólidos na solução - Diminuir a velocidade de rotação do tambor - Substituição do modelo das pás - Adequar o débito de aplicação da solução de revestimento
<p><u>Comprimidos com erosão nas arestas</u></p>  <p>Rebordos dos comprimidos são desgastados ou lascados, à medida que se aplica o revestimento</p>	<p><u>1. Características dos núcleos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Arestas dos núcleos demasiado afiladas - Friabilidade do núcleo não é adequada (elevada) - Punções com desgaste ou danificados <p><u>2. Formulação de revestimento:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Concentração de sólidos na solução baixa - Formulação com resistência de filme insuficiente <p><u>3. Processo de revestimento</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Débito da solução de revestimento demasiado baixo - Velocidade de rotação do tambor elevada - Carga de comprimidos no tambor não adequado - Desenho das pás 	<ul style="list-style-type: none"> - Modificar a forma dos núcleos (optar por núcleos com extremidades curvas) - Aumentar as forças de compressão para reduzir a friabilidade; - Polir ou Substituir os punções - Aumento da concentração de sólidos na solução - Escolha de solução de revestimento com maior resistência - Aumentar o débito da solução de revestimento - Diminuir a velocidade de rotação do tambor - Garantir volume adequado de comprimidos no tambor - Alterar o desenho das pás

PROBLEMA	CAUSA	SOLUÇÃO
<p style="text-align: center;"><u>Gêmeos</u></p>  <p>Comprimidos ficam colados uns aos outros ou aderem às paredes do tambor</p>	<p><u>1. Características dos núcleos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Comprimidos com formato inadequado (superfícies planas) <p><u>2. Formulação de revestimento:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Solução de revestimento excessivamente aderente <p><u>3. Processo de revestimento</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Débito da solução de revestimento demasiado alto - Velocidade de rotação do tambor demasiado baixa - Secagem insuficiente - Pequena distância das pistolas ao leito dos comprimidos 	<ul style="list-style-type: none"> - Alterar o formato dos núcleos (rebordos com curvatura) - Modificar a formulação de revestimento - Diminuir o débito da solução de revestimento - Aumentar a velocidade de rotação do tambor - Diminuir a velocidade de spray, aumentar a temperatura ou aumentar o volume de ar de secagem - Aumentar a distância das pistolas ao leito dos comprimidos
<p style="text-align: center;"><u>Sticking e Picking</u></p>  <p>Comprimidos picotados e adesivos</p>	<p><u>1. Características dos núcleos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Superfície curva do núcleo - Baixa adesão do núcleo ao revestimento <p><u>2. Formulação de revestimento:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Baixa concentração de sólidos na solução <p><u>3. Processo de revestimento</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Débito da solução alto - Secagem ineficaz (volume e temperatura de ar de secagem baixos) - Distância e posicionamento das pistolas em relação ao leito dos comprimidos inadequados - Velocidade de rotação do tambor baixa 	<ul style="list-style-type: none"> - Optar por excipientes do núcleo com elevada adesão - Escolher filme de revestimento com elevada adesão e alta concentração de sólidos - Diminuir o débito da solução de revestimento - Melhorar as condições de secagem: aumentar a temperatura e volume de ar de secagem - Aumento ligeiro do ar de atomização - Ajustar a posição das pistolas ao leito dos comprimidos - Aumentar a velocidade do
<p style="text-align: center;"><u>Peeling</u></p>  <p>Revestimento descasca o núcleo durante o processo de revestimento</p>	<p><u>1. Características dos núcleos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Constituintes do núcleo com baixa adesão ao revestimento - Erosão do núcleo <p><u>2. Formulação de revestimento:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Solução de revestimento com baixa resistência mecânica, baixa adesão ao núcleo e baixa plasticidade <p><u>3. Processo de revestimento</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sobreaquecimento dos núcleos 	<ul style="list-style-type: none"> - Melhorar as características dos núcleos: diminuir a higroscopicidade, friabilidade e seleção de formato mais adequado - Seleção de revestimento com maior capacidade de adesão ao núcleo, resistência mecânica e plasticidade - Reduzir a temperatura ou tempo de aquecimento

PROBLEMA	CAUSA	SOLUÇÃO
<p><u>Comprimidos com variação de cor</u></p>  <p>Varição de cor durante o revestimento causada pela interação de excipientes no núcleo ou devido ao calor gerado no processo que causa migração de excipientes através do revestimento</p>	<p><u>1. Formulação de revestimento:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Baixa concentração de sólidos na solução - Pigmentos pouco dispersos - Produto não recebe a proteção adequada durante o armazenamento <p><u>2. Processo de revestimento</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Filme de revestimento interage com os constituintes do núcleo originando variação de cor - Constituintes do núcleo (sensíveis à humidade) migram através do revestimento - Migração do plastificante líquido - Baixa opacidade do revestimento - Sobremolhagem dos núcleos durante o revestimento - Sistema de revestimento usa temperaturas que promovem a migração de excipientes 	<ul style="list-style-type: none"> - Aumentar a concentração de sólidos na solução - Optar por um revestimento com pigmentos incorporados - Escolher filme de revestimento que possa ser aplicado a baixa temperatura e com capacidade de proteger a mistura de fatores ambientais - Aumentar a velocidade de atomização e reduzir as temperaturas do processo de revestimento - Escolher um revestimento com plastificantes sólidos e alta opacidade - Usar revestimento isolante (<i>isolating seal-coat</i>) - Aumentar a temperatura do leito dos comprimidos
<p><u>Erosão da superfície</u></p>  <p>Superfícies do comprimido corroem à medida que os comprimidos caem durante o processo de revestimento. Problema agravado pela presença de logótipo</p>	<p><u>1. Características dos núcleos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Friabilidade dos núcleos elevada - Núcleos com elevada higroscopicidade - Desenho dos punções não é o mais adequado e revestimento dos punções <p><u>2. Formulação de revestimento:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Formulação com resistência de filme insuficiente - Baixa concentração de sólidos na solução <p><u>3. Processo de revestimento</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Débito da solução baixo - Velocidade de rotação do tambor elevada - Desenho das pás não adequado 	<ul style="list-style-type: none"> - Aumentar a força de compressão de forma a diminuir a friabilidade - Reduzir os constituintes higroscópicos da formulação dos núcleos - Melhorar o desenho dos punções e verificar o estado do revestimento dos punções - Escolher um filme de revestimento com maior resistência - Aumentar a concentração de sólidos na solução - Aumentar o débito da solução de revestimento - Diminuir a velocidade do tambor

Scuffing



Marcas cinzentas na superfície dos comprimidos resultante da interação entre o dióxido de titânio do revestimento e as paredes de aço inoxidável do tambor

1. Características dos núcleos:

- Formato do núcleo não adequado

2. Formulação de revestimento:

- Elevada concentração em dióxido de titânio

3. Processo de revestimento

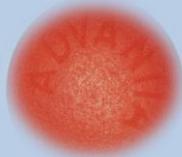
- Movimento/deslizamento dos núcleos no tambor
- Pouca carga do tambor

4. Equipamento de revestimento (Accelacota)

- Características do tambor de revestimento (tipo, tratamento e qualidade do aço)

- Alterar o formato dos núcleos
- Alterar a cor dos núcleos ou utilizar soluções de *opadry* II com baixa concentração de TiO₂
- Aplicar mais deslizantes ou barras antideslizantes
- Otimizar a carga do tambor de revestimento
- Aplicar uma placa isoladora (HPMC) no tambor antes de iniciar o revestimento
- Verificar que as paredes do tambor de revestimento estão bem higienizadas

Logótipo ocultado - Preenchimento do logótipo e de linha de quebra (Logo filling)



Gotículas de revestimento secas antes de entrarem em contacto com a superfície do comprimido, ↑ a rugosidade da superfície e preenchendo o

1. Formulação de revestimento:

- Elevada concentração de sólidos

2. Processo de revestimento

- Pressão de atomização elevada
- Temperatura de secagem elevada
- Pistolas demasiado afastadas do leito dos comprimidos ou ajuste da posição inadequado
- *Turbulent airflow*
- Demasiado ar na solução de revestimento

- Diminuir a concentração de sólidos na solução
- Diminuir a pressão de atomização
- Diminuir a temperatura de secagem
- Diminuir a distância das pistolas ao leito dos comprimidos e ajustar a sua posição
- Reduzir o *turbulent airflow*, diminuindo a pressão negativa do tambor
- Reduzir a incorporação de ar durante a preparação da solução

Logótipo ocultado Atravessamento (Logo Bridging)



O revestimento afasta-se no logótipo ou na linha de rutura, tornando-se menos visível e ocultando os detalhes

1. Características dos núcleos:

- Baixa adesão dos constituintes do núcleo
- Baixa porosidade do núcleo
- Desenho do logótipo não adequado

2. Formulação de revestimento:

- Solução de revestimento com baixa resistência mecânica, baixo nível de plastificante
- Baixa adesão do revestimento ao núcleo

3. Processo de revestimento

- Elevado débito da solução de revestimento
- Temperatura dos núcleos demasiado baixa
- Pressão de atomização baixa

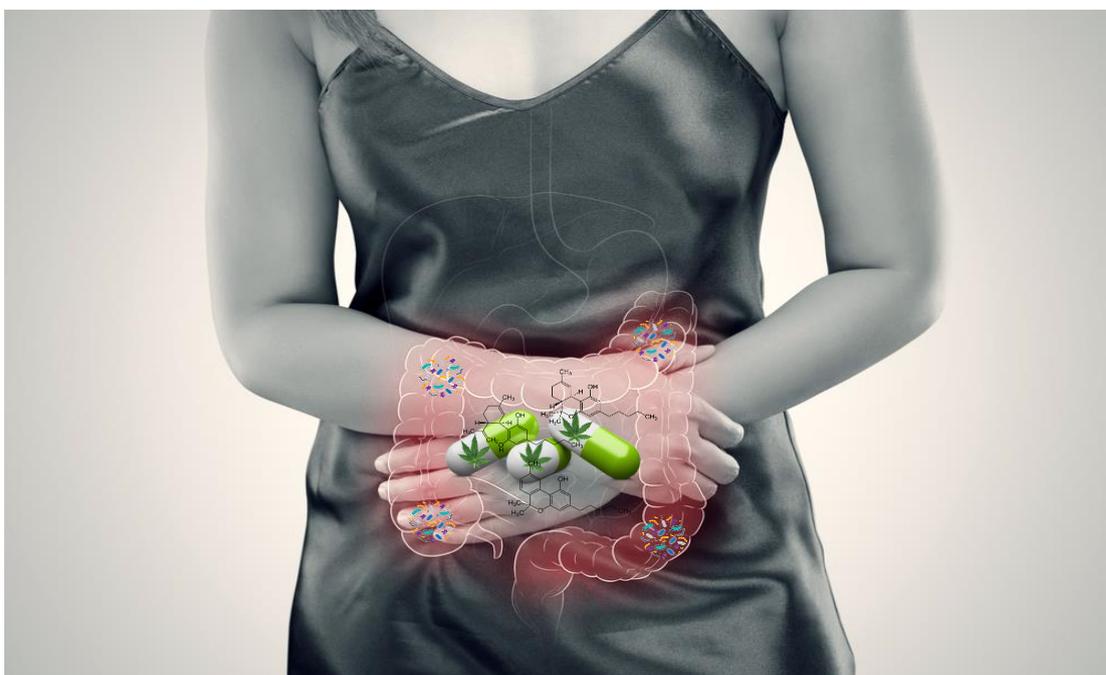
- Usar excipientes hidrofílicos
- Otimizar o nível de lubrificante (ex: estearato de magnésio)
- Aumentar a porosidade dos núcleos, aumentando a força de compressão
- Alterar o desenho do logótipo
- Seleção de revestimento com nível de plastificante otimizado, com adesão elevada ao núcleo
- Diminuir o débito da solução
- Aumentar a temperatura do leito dos comprimidos
- Aumentar a pressão de atomização

<p><u>Heterogeneidade de cor entre comprimidos</u></p>  <p>Variação da tonalidade entre comprimidos</p>	<p><u>1. Características dos núcleos:</u> - Formato não adequado</p> <p><u>2. Formulação de revestimento:</u> - Elevada concentração de sólidos na solução - Filme com baixa opacidade - Revestimento com baixo incremento de peso</p> <p><u>3. Processo de revestimento</u> - Velocidade de rotação do tambor baixa - Número de pistolas insuficiente - Carga da bacia baixa - Desenho das pás não adequado - Ajustar a distância das pistolas ao leito dos comprimidos</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Alterar o formato dos núcleos - Diminuir a concentração de sólidos na solução - Revestimento com alta opacidade - ↑ incremento de peso - ↑ velocidade do tambor de revestimento - ↑ nº de pistolas do equipamento - ↑ carga do tambor - Alterar o desenho das pás - Ajustar a posição das pistolas ao leito dos comprimidos: desenho das pistolas, espaçamento entre pistolas, distância ao leito dos comprimidos, verificar leque e débito.
<p><u>Fissuras (Film Cracking)</u></p>  <p>Os comprimidos revestidos exibem rachaduras e fraturas nas superfícies</p>	<p><u>1. Características dos núcleos:</u> - Núcleos expandem quando expostos às temperaturas do processo de revestimento - Núcleos com elevada higroscopicidade</p> <p><u>2. Formulação de revestimento:</u> - Solução de revestimento com baixa quantidade de plastificante - Resistência mecânica do revestimento de filme insuficiente para suportar a expansão do núcleo.</p> <p><u>3. Processo de revestimento</u> - Pouco tempo de espera entre</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Reformular os núcleos para minimizar ou eliminar excipientes minerais - Reduzir a quantidade de excipientes que absorvem grande quantidade de água (ex: celulose microcristalina) - Evitar temperaturas demasiado altas no leito dos comprimidos - Escolher revestimento com quantidade de plastificante otimizada - Aumentar o holding time entre a compressão e o revestimento
<p><u>Comprimidos com aspeto casca de laranja</u></p>  <p>A superfície do revestimento de filme aplicada é extremamente rugosa com aparência de casca de uma laranja</p>	<p><u>1. Formulação de revestimento:</u> - Elevada viscosidade da solução de revestimento - Elevada concentração de sólidos na solução</p> <p><u>2. Processo de revestimento</u> - Baixa pressão de atomização - Débito da solução alto - Distância e posicionamento das pistolas em relação ao leito dos comprimidos inadequados</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Escolha de revestimento com baixa viscosidade - ↓ concentração de sólidos na solução para ↓ viscosidade - ↑ pressão de atomização - Diminuir o débito da solução de revestimento - Ajustar a posição das pistolas ao leito dos comprimidos: desenho das pistolas, espaçamento entre pistolas, distância ao leito dos comprimidos, verificar leque e débito

Inês Pires de Oliveira

CAPÍTULO III

Potencial terapêutico dos Agonistas CB1 e CB2 na Doença Inflamatória Intestinal



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

LISTA DE ABREVIATURAS

ACh - *Acetylcholine*

AEA (*Arachidonoylethanolamine*) - anandamida

ATG16L1 - *Autophagy-related protein 16-1*

CARD15 - *Caspase Recruitment Domain-containing protein 15*

Células NK – *Células Natural Killer*

CB1 - Recetor Canabinóide do tipo 1

CB2 - Recetor Canabinóide do tipo 2

CBD - Canabidiol

CBN - Canabinol

CBR - Recetor Canabinóide

CDAI - *Crohn's Disease Activity Index*

CD14 - *Cluster of Differentiation 14*

COX-2 - *Cicloxygenase-2*

CU - *Colite Ulcerosa*

CYP 450 - *Citocromo P450*

DAGL - *Diacilglicerol Lipase*

DC - *Doença de Crohn*

DII - *Doença Inflamatória Intestinal*

ECS - *Endocannabinoid System*

EMT - *Endocannabinoid Membrane Transporter*

FAAH (*Fatty Acid Amide Hydrolase*) - *Hidrolase das Amidas dos Ácidos Gordos*

FDA - *Food and Drug Administration*

GABA - *Ácido Gama-Aminobutírico*

GI - *Trato Gastrointestinal*

HBI - *Harvey–Bradshaw Index*

HLA - *Human Leukocyte Antigen*

HLA-DRI - *Serotipo HLA - DR que reconhece os produtos do gene DRB1 * 01*

HU-210 - *11-Hidroxi- Δ^8 -THC-dimetil-heptil*

IFX - *Infliximab*

IGF - *Insulin Growth Factor*

IgG - *Imunoglobulina G*

IL 1 – *Interleukin 1*

IL12 β - *Subunit beta of interleukin 12*

IL23R - *Interleukin-23 receptor*

IRGM - *Immunity-related GTPase family M protein*

JAK2 - *Janus kinase 2*

LPS - *Lipopolissacarídeo*

Ly - *Lymphocytes*

MAGL - *Lipase de glicerol – Monoacilglicerol Lipase*

MHC - *Major Histocompatibility Complex*

MIP-2 - *Macrophage inflammatory protein 2*

NAPE-PLD - *Araquidonilfosfatidiletanolamina Fosfolipase D*

NAT - *N-Acetiltransferase*

NOD 2 - *Nucleotide-binding Oligomerization Domain containing protein 2*

PCR - *Proteína C reativa*

PL - *Phospholipase*

PMN - *Polymorphonuclear Cells*

RM - *Ressonância Magnética*

SF-36 - *36-Item Short Form Survey*

SIBDQ - *Short-Inflammatory bowel disease questionnaire*

STAT3 - *Signal transducers and activators of transcription*

TC - *Tomografia Computarizada*

TNF- α - *Tumor Necrosis Factor - alpha*

TNF- β 2 - *Tumor Necrosis Factor - β 2*

TLL4 - *Toll-like receptor 4*

TYK2 - *Non-receptor tyrosine-protein kinase*

VASPR - *Vacina contra Sarampo, Parotidite e Rubéola (triplice viral)*

VS - *Velocidade de sedimentação*

Δ 8-THC - *Δ 8-Tetrahydrocannabinol*

Δ 9-THC - *Δ 9-Tetrahydrocannabinol*

2-AG - *Araquidonilglicerol*

5-ASA - *Ácido 5-Aminossalicílico*

6-MP - *6-Mercaptopurina*

RESUMO

A Doença Inflamatória Intestinal é uma patologia que atinge cada vez mais a população mundial e, portanto, tem havido um enorme interesse da comunidade científica na pesquisa de alternativas terapêuticas com vista, não só ao alívio da sintomatologia associada à doença, mas também ao potencial tratamento, de forma a possibilitar a melhoria da qualidade de vida dos doentes.

A planta do género canábis tem vindo a ser reconhecida desde o terceiro milénio a.C. por algumas das suas propriedades terapêuticas. Assim, surge o atual interesse pelas suas propriedades medicinais. A descoberta do sistema endocanabinoide permitiu compreender, de forma mais clara, o mecanismo de ação dos canabinoides endógenos e, conseqüentemente, a ação dos fitocannabinoides. Estes constituintes ativos naturais foram a base para o desenvolvimento de compostos sintéticos com ações semelhantes aos canabinoides naturalmente presentes no organismo. Os recetores canabinoides, quando ativados, interferem com diferentes vias de sinalização em vários órgãos e tecidos, desencadeando, deste modo, inúmeros mecanismos fisiológicos. A ativação destes recetores pode ser realizada pela ação de compostos agonistas CBI e CB2, podendo exercer efeitos terapêuticos em diferentes condições patológicas, nomeadamente na Doença Inflamatória Intestinal.

É, portanto, sobre o uso terapêutico destes compostos nesta doença que incide a presente monografia, principalmente, no que concerne às propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antieméticas. Esta monografia visa demonstrar o benefício terapêutico dos agonistas dos recetores canabinoides CBI e CB2 na Doença Inflamatória Intestinal através de uma revisão e síntese da principal informação atualmente existente na literatura.

Palavras-chave: Doença Inflamatória Intestinal; Terapêutica; Sistema endocanabinoide; Recetores CBI e CB2; Endocannabinoides; Canábis; Agonistas dos recetores CBI e CB2.

ABSTRACT

The Inflammatory Bowel Disease is a pathology with worldwide increased incidence and, therefore, there has been a huge interest from the scientific community in the research of therapeutic options, regarding the relieve of the associated symptomatology and the potential treatment, enhancing the patient's quality of life.

The Cannabis plant has been recognized since the third millennium B.C. by some of its therapeutic properties. Thus, there is interest in the medicinal properties of the cannabis plant. The discovery of the endocannabinoid system made it possible to understand, in a clearer and more evident way, the mechanism of action of the endogenous cannabinoids and, consequently, the action of the phytochanabinoids. These natural active constituents were the basis for the development of synthetic compounds with similar actions to cannabinoids naturally present in the body. Activated cannabinoid receptors interfere with signaling pathways in different organs and tissues and trigger numerous physiological mechanisms. The activation of these receptors can be performed by CBI and CB2 agonist compounds, which may exert therapeutic effects in different pathological conditions, namely, the Inflammatory Bowel Disease.

Thus, the interest of this monography falls on the therapeutic use of these compounds in the scope of this disease, especially regarding their anti-inflammatory, analgesic and anti-emetic properties. This monography aims to demonstrate the therapeutic benefit of cannabinoid receptor agonists CBI and CB2 in Inflammatory Bowel Disease through a review of the current literature in the field.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease; Therapy; Endocannabinoid system; CBI and CB2 receptors; Endocannabinoids; Cannabis; CBI and CB2 receptor agonists.

I. INTRODUÇÃO

A doença inflamatória crônica intestinal envolve um conjunto de duas doenças, caracterizadas por inflamação do trato gastrointestinal: a doença de Crohn e a colite ulcerosa (WALKER e WHITTLESEA, 2012).

A incidência anual da doença inflamatória intestinal em Portugal é de 7 novos casos em cada 100 mil portugueses, sendo que a Sociedade Portuguesa de Gastreenterologia prevê um aumento da incidência de novos casos (MAGRO e SAMPAIO, 2008).

Em relação à incidência mundial, registam-se anualmente 1,2 - 20 novos casos por 100 mil habitantes para a colite ulcerosa e 0,03 – 15,5 novos casos por 100 mil habitantes para a doença de Crohn (HEMSTREET, 2014; NG *et al.*, 2017).

Estas duas doenças apresentam algumas características em comum e outras que permitem a sua distinção. Em ambas ocorre uma inflamação grave, prolongada e inapropriada do trato gastrointestinal que evolui progressivamente, levando a uma alteração da fisiologia normal do trato digestivo. No entanto, a doença de Crohn afeta qualquer parte do trato gastrointestinal desde a boca até ao ânus (sendo mais frequente atingir a área ileocecal do intestino grosso e intestino delgado), tratando-se de uma inflamação transmural com lesões intercaladas, ou seja, afeta todas as camadas da parede do intestino. Enquanto que a colite ulcerosa afeta apenas a região do cólon (intestino grosso) e reto (WALKER e WHITTLESEA, 2012; ZHANG e LI, 2014).

A etiologia destas doenças é ainda desconhecida, no entanto existe evidência de que a causa é multifatorial, resultando da interação entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais, microflora intestinal e resposta imune. Apesar de não existir tratamento efetivo que cure a DII, existem terapêuticas que melhoram a sintomatologia e retardam a evolução da doença (ARDIZZONE e BIANCHI, 2002; BOYAPATI *et al.*, 2015).

A presente monografia tem como objetivo abordar a fisiopatologia da doença inflamatória intestinal, os seus mecanismos de ação e as terapêuticas convencionais e emergentes, utilizadas para o alívio dos sintomas e o retardamento da evolução da doença, incidindo, com particular interesse, no potencial terapêutico promissor dos canabinoides. Os canabinoides poderão ser uma alternativa terapêutica aos fármacos convencionais atualmente utilizados e, portanto, uma nova estratégia terapêutica a explorar. Serão também apresentados, ao longo desta dissertação, os resultados de ensaios clínicos realizados recentemente, de modo a servir de evidência ao benefício do uso de canabinoides nesta patologia.

2. DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

2.1. Etiologia da doença

O trato gastrointestinal (GI) desempenha um papel primordial na manutenção da homeostase imunitária. Assim, uma perturbação da homeostase intestinal pode originar patologias, como a doença inflamatória intestinal (DII). A DII é uma desordem inflamatória crônica do trato gastrointestinal, caracterizada por fases alternadas de recidiva clínica e remissão, definidas em dois subtipos principais: doença de Crohn (DC) e colite ulcerosa (CU). Os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento e à fisiopatologia da DII não estão ainda totalmente compreendidos, mas existe provavelmente uma tendência genética que, ao interagir com fatores ambientais, desencadeia uma resposta imunológica (sistema imune inato e adaptativo) descontrolada, que provoca o processo inflamatório crônico intestinal (AHLUWALIA *et al.*, 2018). Fatores ambientais como a alimentação, o tabagismo, a infecção por *Mycobacterium Paratuberculosis*, a microflora entérica, fármacos, a apendicectomia e o stress desempenham um papel igualmente importante na patogênese geral da DII (AHLUWALIA *et al.*, 2018). A evidência de que a alimentação está envolvida na etiologia da doença é inconclusiva, embora vários fatores dietéticos tenham sido associados, incluindo a ingestão de gordura, *fast food*, consumo de leite e fibras. Vários estudos demonstram uma ligação causal entre a ingestão de hidratos de carbono refinados e a doença de Crohn (GIBSON e SHEPHERD, 2005).

Em condições fisiológicas normais, o trato gastrointestinal contém um conjunto de bactérias que constituem o microbiota intestinal. Este é constituído por bactérias, a grande maioria pertencente ao filo *Bacterioidetes* e ao filo *Firmicutes* e, em menor quantidade, bactérias pertencentes ao filo *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* (LOZUPONE *et al.*, 2012; WRIGHT *et al.*, 2015). O microbiota intestinal desempenha um papel vital no desenvolvimento e maturação do sistema imunológico, sendo o intestino responsável por desencadear uma resposta imune sistêmica. Doentes com DII apresentam perda de tolerância imunológica à microflora intestinal e, conseqüentemente, os antibióticos costumam desempenhar um importante papel no tratamento. Manipular a flora intestinal usando probióticos, prebióticos e simbióticos tem demonstrado ser, então, uma estratégia terapêutica eficaz. Assim, probióticos, como *Bifidobacteria* e *Lactobacilli*, alteram o equilíbrio da microflora intestinal favoravelmente, os prebióticos estimulam o crescimento de microrganismos específicos e benéficos no cólon, e os simbióticos resultam da combinação de probióticos e prebióticos, atuando de forma sinérgica (WALKER e WHITTLESEA, 2012).

A disbiose microbiana está, então, associada à patogênese da doença (AHLUWALIA *et*

al., 2018). Desta forma, estudos recentes têm demonstrado a interferência de determinadas bactérias no desenvolvimento da DII, designadamente *Escherichia Coli*, *Campylobacter* e *Mycobacterium Avium* (OBERC e COOMBES, 2015; WRIGHT *et al.*, 2015).

A doença de Crohn tem sido associada à infeção por *Mycobacterium Paratuberculosis*, embora evidências atuais indiquem que este não é um fator etiológico. No que diz respeito à colite ulcerosa, esta pode manifestar-se após um episódio de diarreia infecciosa, mas existem poucas evidências que apoiem o papel de um único agente infeccioso (ARDIZZONE e BIANCHI PORRO, 2002; ENGEL e NEURATH, 2010; WALKER e WHITTLESEA, 2012).

O tabagismo é outro fator que também contribui para o aumento da predisposição à DII, sendo cerca de 40% dos doentes com doença de Crohn fumadores, verificando-se nestes indivíduos um agravamento do estado clínico e um aumento da necessidade de cirurgia (WALKER e WHITTLESEA, 2012).

Aproximadamente 10% dos doentes com CU são fumadores, contudo, ao contrário do que acontece na doença de Crohn, o tabagismo, ao que parece, pode ajudar a prevenir o aparecimento desta doença, tendo-se verificado que ex-fumadores têm maior risco de desenvolver CU, quando comparados com fumadores atuais. Alguns estudos demonstraram, ainda, o potencial terapêutico da nicotina no tratamento da CU (ARDIZZONE e BIANCHI, 2002; WALKER e WHITTLESEA, 2012).

Tais efeitos devem-se ao facto de o tabagismo interferir com a imunidade celular e humoral, aumentar a produção de muco e reduzir a motilidade do cólon. Nomeadamente, um dos componentes do tabaco, anteriormente referido, a nicotina, tem um efeito inibitório na resposta Th2, predominante na CU, mas não tem efeito sobre a resposta imunitária Th1, predominante na DC. Da mesma forma, acredita-se que, para além da sua influência sobre a resposta inflamatória, os produtos químicos absorvidos através do fumo do cigarro afetam o músculo liso do cólon, alterando a motilidade e o trânsito intestinal (ARDIZZONE e BIANCHI, 2002).

Para além disso, alguns fármacos parecem estar envolvidos na etiologia da doença, designadamente o diclofenac, um anti-inflamatório não esteroide (AINEs), que tem sido associado à exacerbação da doença, pelo facto de estar envolvido na inibição direta da síntese de prostaglandinas citoprotetoras (ARDIZZONE e BIANCHI PORRO, 2002; LONG *et al.*, 2016). Os antibióticos também podem originar um agravamento dos sintomas, devido a uma alteração na microflora entérica. Mulheres que tomam a pílula contraceptiva oral apresentam, igualmente, maior risco de desenvolver a doença de Crohn, possivelmente devido à ação do estrogénio oral na modificação da permeabilidade intestinal e aos níveis endógenos de androgénios que originam alterações no microbioma intestinal (BERNSTEIN, 2017).

A apendicectomia tem um efeito protetor na doença de Crohn e na colite ulcerosa. No entanto, ainda não foi esclarecido se este efeito protetor é imunologicamente fundamentado ou se os indivíduos que desenvolvem apendicite e, conseqüentemente, são sujeitos a apendicectomia são fisiologicamente, geneticamente ou imunologicamente distintos da população predisposta à DII (ARDIZZONE e BIANCHI PORRO, 2002; RADFORD-SMITH *et. al.*, 2002).

O stress pode originar recaídas através da ativação de mediadores inflamatórios, nas terminações dos neurónios sensoriais entéricos da parede intestinal. Além disso, o simples facto de um indivíduo ser portador de DII pode originar um elevado nível de stress devido à cronicidade da doença, à inexistência de cura, à sintomatologia associada e à interferência no estilo de vida (SGAMBATO *et al.*, 2017; WALKER e WHITTLESEA, 2012).

Os fatores genéticos também têm influência no desenvolvimento desta patologia, desempenhando um papel mais evidente na patogénese da DC. Estes fatores aumentam a suscetibilidade à doença, determinam o fenótipo clínico, bem como a extensão, a gravidade da doença e a resposta à terapêutica utilizada (ARDIZZONE e BIANCHI PORRO, 2002). Vários estudos demonstraram que ocorre uma resposta imune hiperativa da mucosa contra microrganismos intestinais, em indivíduos geneticamente suscetíveis (WALKER e WHITTLESEA, 2012). O gene CARD15/NOD2 (*Caspase recruitment domain-containing protein 15/Nucleotide-binding Oligomerization Domain containing protein 2*), localizado no cromossoma 16 foi o primeiro a ser associado à suscetibilidade para a doença de Crohn. Este gene codifica uma proteína, responsável pela autofagia das células dendríticas, desempenhando um importante papel na apoptose e sendo responsável, não só pelo reconhecimento de microrganismos, mas também pela imunidade inata. Mutações neste gene foram associadas à doença de Crohn do intestino delgado, em populações brancas não orientais (ARDIZZONE *et. al.*, 2002; BOYAPATI *et al.*, 2015; WALKER *et. al.*, 2012). Existem, ainda, outros genes associados a uma maior predisposição para a DII, diretamente relacionados com a resposta imunitária inata autofágica, os genes IRGM (*Immunity-related GTPase family M protein*) e ATG16L1 (*Autophagy-related protein 16-1*), e com a resposta imunitária adaptativa, os genes IL23R (*Interleukin-23 receptor*), IL12 β (*Subunit beta of interleukin 12*), STAT3 (*Signal transducers and activators of transcription*), JAK2 (*Janus kinase 2*) e TYK2 (*Non-receptor tyrosine-protein kinase*) (LODDO e ROMANO, 2015; ZHANG e LI, 2014).

Estudos genéticos em doentes com colite ulcerosa e doença de Crohn demonstraram que os genes HLA-DR, antígeno leucocitário humano (*Human Leukocyte Antigen - antigen D Related*, HLA-DR), estão intimamente relacionados com a determinação do fenótipo da DII (AHMAD *et al.*, 2006). O HLA está localizado no cromossoma 6p21.3 e codifica genes do

complexo principal de histocompatibilidade (*Major Histocompatibility Complex*, MHC) (MAHDI, 2015). As associações específicas do HLA com a doença de Crohn e a colite ulcerosa são diferentes. A associação entre HLA e a suscetibilidade para desenvolver colite ulcerosa está associada a dois alelos, DRBI * 0103 e DRBI * 1502, enquanto que os alelos HLA-DRB3*0301 e HLA-DRBI*1302 estão associados a uma maior predisposição à doença de Crohn. Contudo, existem algumas exceções, os alelos HLA-DRBI*0103 e HLA-B*52 são comuns às duas doenças (AHMAD *et al.*, 2016).

2.2. Fisiopatologia da doença

Em indivíduos com DII, os fatores desencadeantes causam tipicamente uma resposta inflamatória grave, prolongada e inapropriada no trato gastrointestinal e a reação inflamatória em curso leva a uma alteração na arquitetura normal do trato digestivo. Assim, indivíduos geneticamente suscetíveis são incapazes de regular as respostas inflamatórias imunes ou respostas inflamatórias antigénio não-específicas. Acredita-se que a inflamação crónica seja caracterizada pelo aumento da atividade dos linfócitos e das citocinas pró-inflamatórias, que se sobrepõem aos mecanismos normais de controlo (BAMIAS *et al.*, 2005; WALKER e WHITTLESEA, 2012).

2.2.1. Doença de Crohn

A doença de Crohn é uma doença autoimune, caracterizada por inflamação crónica e ulceração da mucosa intestinal, decorrente de uma resposta exacerbada do sistema imunitário no trato gastrointestinal. Ocorre inflamação transmural descontínua, envolvendo toda a espessura da parede do intestino e uma resposta inflamatória associada a agregados linfóides e granulomas (BOYAPATI *et al.*, 2015). Esta doença pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal, desde a boca até o ânus, podendo envolver uma ou mais áreas. Cerca de 45% dos doentes sofrem de doença ileocecal, apenas 25% de colite, 20% de doença ileal terminal, 5% apresentam doença do intestino delgado e 5% doença anorretal, gastroduodenal ou oral (Figura I). A primeira anomalia visível, observada na colonoscopia, é a presença de um 'anel vermelho', constituído por um folículo linfóide, com um anel circundante de eritema, que origina uma ulceração aftoide, podendo progredir para úlceras profundas, fibrose e estenose. A inflamação crónica e extensa e a fibrose originam estrias intestinais e, conseqüentemente, pode surgir obstrução intestinal. Abscessos e fístulas podem ser originados pela perfuração intestinal. A inflamação abrange todas as camadas do intestino, resultando em ulceração e microabscessos. Nas biopsias do cólon e do intestino submetido a cirurgia de ressecção (colectomia) são encontradas *non-caseating epithelioid cells*, associadas a células de Langhans.

Esta inflamação crônica do intestino delgado, cólon, reto e ânus aumenta o risco de carcinoma (WALKER e WHITTLESEA, 2012).

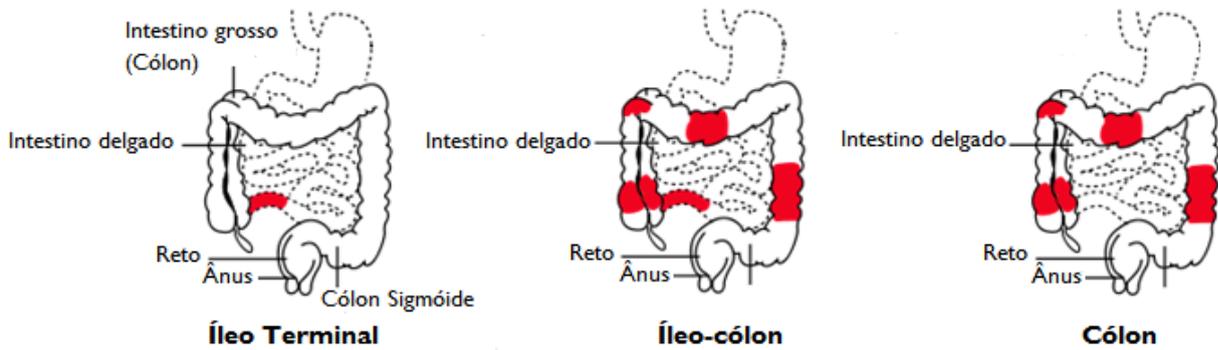


Figura I - Localização intestinal da Doença de Crohn. Adaptado de Wikipedia, 2006.

As manifestações clínicas da doença de Crohn dependem da área do intestino afetado, da extensão, da gravidade e do processo patológico de cada doente. Esta doença é mais incapacitante do que a colite ulcerosa. Os principais sintomas da doença de Crohn são diarreia com sangue, dor abdominal, cansaço, perda de apetite e de peso, vômitos e febre (MAHDI, 2015). Na maioria dos doentes, verifica-se uma perda de peso, independentemente da área do intestino afetada. A desnutrição, comumente associada a esta doença, é a principal causa da perda de peso (WALKER e WHITTLESEA, 2012).

2.2.2. Colite Ulcerosa

A colite ulcerosa pode atingir diferentes partes do cólon. Em alguns casos, a doença está confinada à região do reto, designando-se assim proctite; quando atinge a área do cólon sigmoide e cólon descendente, denomina-se colite distal; a colite ulcerosa total ou pancolite ocorre numa menor percentagem de casos, podendo afetar a totalidade do cólon, onde também pode haver inflamação do íleo terminal, mas é clinicamente pouco significativo. Na pancolite, o cólon tem aspeto mucopurulento, eritematoso e granuloso, com úlceras à superfície, podendo formar-se pólipos pós-inflamatórios (WALKER e WHITTLESEA, 2012).

A nível histológico, observa-se um infiltrado de células inflamatórias na lâmina própria e nas criptas. Surgem abscessos nas criptas, a sua estrutura modifica-se e, à medida que a mucina desaparece, verifica-se uma diminuição do número de células caliciformes. Esta anomalia intestinal (displasia) pode culminar em carcinoma em doentes com pancolite crónica (WALKER e WHITTLESEA, 2012).

As principais manifestações clínicas da colite ulcerosa são muito semelhantes às da doença de Crohn. Compreendem diarreia sanguinolenta (hematoquezia) com muco, dor abdominal, febre e perda de peso acentuada, nos casos mais graves. A presença de sangue nas fezes é mais frequente na colite ulcerosa em comparação com a doença de Crohn (ADAMS e BORNEMANN, 2015). Cerca de metade dos doentes com CU apresenta algum tipo de recidiva anualmente e recaídas graves podem ser mesmo fulminantes. No entanto, face aos atuais progressos na terapêutica farmacológica e a nível cirúrgico, o número de mortes é cada vez mais diminuto (WALKER e WHITTLESEA, 2012).

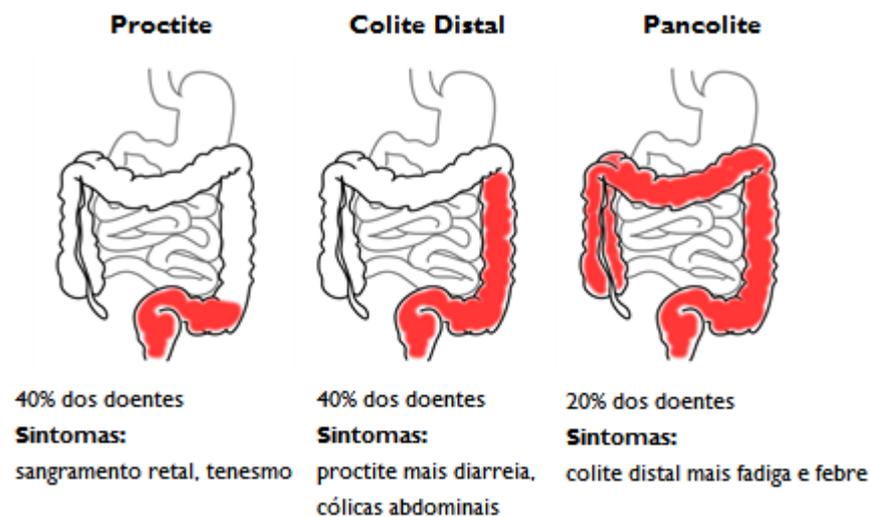


Figura 2 - Localização intestinal na Colite Ulcerosa. Adaptado de SOMMER, 2016 - prática para consulta de nutrição médica, 2018,

2.3. Manifestações extraintestinais

Ambas as doenças podem originar sintomas extra-intestinais, nomeadamente sintomas osteoarticulares – artrite com articulações inchadas, doridas e rígidas - que atingem em maior percentagem as mulheres; hepatobiliares; oculares e dermatológicos, designadamente úlceras orais e erupções cutâneas. Todos estes sintomas são mais comuns na doença ativa e, frequentemente, interferem, de forma significativa, com a qualidade de vida dos doentes. Assim, quando ocorre uma exacerbação da doença, verificam-se surtos de artropatia em doentes com doença pauciarticular. Para além disso, alguns doentes apresentam espondilite anquilosante. Em ambos os doentes supramencionados verifica-se também a diminuição da densidade mineral óssea, devido ao uso prolongado de esteróides, podendo, assim, desenvolver-se osteoporose (WALKER e WHITTLESEA, 2012). As principais doenças de pele que surgem durante a evolução da doença são o eritema nodoso, pioderma gangrenoso e síndrome de Sweet (dermatose neutrofílica febril aguda). As complicações oculares, como episclerite, esclerite, uveíte e conjuntivite são as que mais afetam os doentes com DII. A nível

hepatobiliar, podem também surgir complicações, como cálculos biliares e colangite esclerosante. A icterícia obstrutiva é também uma complicação biliar comum nestes doentes. Verifica-se, igualmente, um aumento dos níveis das enzimas hepáticas, nomeadamente da fosfatase alcalina e da γ -glutamiltanspeptidase. As complicações hepáticas mais frequentes incluem esteatose hepática, pericolangite, hepatite crónica ativa e cirrose (VAVRICKA *et al.*, 2015). As manifestações tromboembólicas são pouco frequentes, no entanto a embolia pulmonar é uma das principais causas de morte em doentes com DII hospitalizados (GIANNOTTA *et al.*, 2015).

O estado anémico é recorrente (hemoglobina abaixo de 12 g/dL), sendo o resultado da perda intestinal de grande quantidade de sangue, acompanhada da diminuição dos níveis de ferro. Por conseguinte, estes doentes desenvolvem anemia microcítica. A absorção deficiente de folato, ferro e de vitamina B12 é também uma manifestação clínica típica. Estes sintomas de anemia podem ser igualmente causados pelos fármacos utilizados no tratamento da DII, como o metotrexato e a azatioprina (KAITHA *et al.*, 2015; TULEWICZ-MARTI *et al.*, 2017).

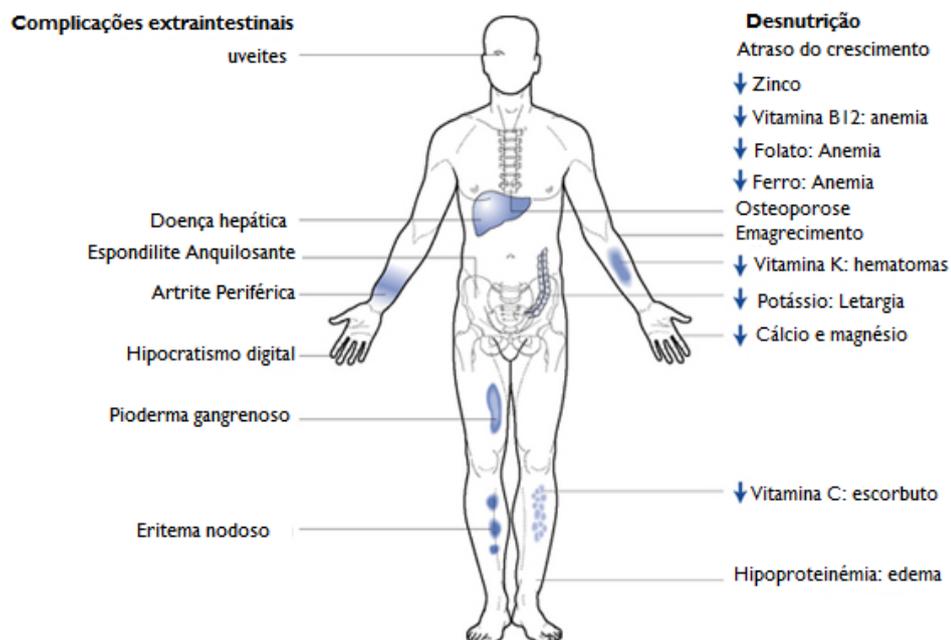


Figura 3 - Complicações extraintestinais da Doença Inflamatória Intestinal. Adaptado de Walker e Whittlesea, 2012.

2.4. Diagnóstico e prognóstico

O diagnóstico e a avaliação da evolução da doença e da resposta à terapêutica fazem-se através de um conjunto de exames clínicos, analíticos, imagiológicos, endoscópicos e histológicos. A endoscopia do trato gastrointestinal inferior, por sigmoidoscopia e colonoscopia, visa avaliar a histopatologia da doença. Do mesmo modo, a evolução da cicatrização da mucosa intestinal pode ser acompanhada, recorrendo à colonoscopia e, por isso, é um método eficaz para avaliar a efetividade da terapêutica de fármacos biológicos (ex: infliximab). Doentes com DII têm um risco aumentado de vir a ter cancro colorretal e, portanto, a colonoscopia é um exame importante na identificação precoce do mesmo. Este método de diagnóstico deve ser realizado com particular cuidado em doentes com sintomas avançados e graves, uma vez que há um risco aumentado de perfuração intestinal. Com o intuito de auxiliar o diagnóstico da doença e verificar a presença de complicações intestinais e extraintestinais, durante a fase de doença ativa, pode recorrer-se a exames radiológicos: tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) (RAMESHSHANKER, 2012; WALKER e WHITTLESEA, 2012).

A nível laboratorial, o aumento das enzimas hepáticas, da velocidade de sedimentação (VS), da proteína C reativa (PCR), da contagem de plaquetas e a diminuição dos níveis de hemoglobina são indicativos de doença ativa (WALKER e WHITTLESEA, 2012; TULEWICZ-MARTI *et. al.*, 2017). Por outro lado, os baixos níveis de vitamina B12, folatos, eritrócitos, albumina sérica, magnésio, cálcio, zinco e ácidos gordos essenciais podem estar na origem da inflamação crónica intestinal e síndrome de má absorção (WALKER e WHITTLESEA, 2012).

A medição da atividade da doença pode ser realizada através do índice CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*) e do índice HBI (*Harvey-Bradshaw Index*). O índice CDAI é usado para avaliar a gravidade da doença de Crohn, através da identificação numérica dos sintomas do doente, mas é pouco utilizado na prática clínica, por ser complexo. O índice HBI tem como finalidade avaliar a gravidade da doença e a eficácia terapêutica, recorrendo a medidas simples de periodicidade dos sintomas (frequência das fezes, intensidade da dor e outras manifestações clínicas). Um índice CDAI inferior a 150 ou um índice HBI inferior ou igual a 3 indicam que o doente se encontra na fase de remissão da doença (NICE, 2010). Por sua vez, um índice CDAI superior a 150 ou um índice HBI superior a 3 são indicativos de doença ativa. Para avaliar a gravidade da colite ulcerosa, foram desenvolvidos os critérios de Truelove e Witts (Tabela 1). Segundo estes critérios, um surto grave de colite ulcerosa é caracterizado por mais de 6 fezes por dia com sangramento, temperatura corporal superior 37,8°C durante 2 dias, hemoglobina inferior a 10,5 g/dL e velocidade de sedimentação superior a 30 mm/h (WALKER *et. al.*, 2012).

3.TERAPÊUTICA ATUAL DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

A doença de Crohn e a colite ulcerosa são doenças crônicas que se manifestam gradualmente, intercaladas por períodos de crise e períodos de remissão. Atualmente, ainda não existe cura definitiva para esta doença, provavelmente pelo facto de haver algum desconhecimento quanto aos fatores que lhe dão origem. No entanto, têm sido várias as descobertas terapêuticas, no sentido de melhorar a qualidade de vida dos doentes (COTTER, 2016). De forma a manter os doentes em longos períodos de remissão da doença, recorre-se a um conjunto de medicamentos e suplementos alimentares. Este tratamento é particularmente importante em doentes com diagnóstico precoce, de forma a evitar recidivas a longo prazo. A cirurgia pode ser igualmente necessária, quando a resposta à terapêutica não é adequada (WALKER e WHITTLESEA, 2012).

3.1. Terapêutica não farmacológica

A alimentação assume um papel preponderante no tratamento primário da DII (PEIXE *et al.*, 2007). Deste modo, é aconselhada uma dieta variada, sem qualquer restrição alimentar, salvo se o doente apresentar alguma intolerância nutricional (lactose, glúten), já que a adoção de dietas com restrições alimentares sem razão fundamentada poderá conduzir a carências alimentares em micronutrientes (cálcio, vitaminas C, E e K), podendo originar algumas manifestações extraintestinais comuns da DII. No entanto, na fase de recidiva da doença, quando há dejeções diarreicas, é recomendada uma dieta pobre em fibras. Uma suplementação polivitamínica, particularmente em ácido fólico, vitamina D e cálcio, é essencial para prevenir o surgimento de doença óssea. Durante a terapêutica farmacológica crónica com metotrexato e salazopirina, deve ser feita uma suplementação adicional em ácido fólico, dado que estes fármacos provocam a inibição do metabolismo da vitamina B9. Além disso, a ressecção de extensa parte do intestino delgado pode originar carências nutricionais devido à má absorção. Em doentes em que o íleo terminal se encontra afetado é importante a administração de suplementos com cobalamina (vitamina B12) (PEIXE *et al.*, 2007; DUFF *et al.*, 2018). Nestes doentes, são também comuns deficiências de ferro, vitaminas, oligoelementos e eletrólitos, que devem ser compensadas através de suplementação (WALKER e WHITTLESEA, 2012).

A doença de Crohn trata-se de uma patologia frequentemente associada a um maior risco de desenvolvimento de deficiências nutricionais, devido, tanto ao uso prolongado de corticosteroides, bem como ao efeito catabólico das citocinas pró-inflamatórias características da doença ativa, que contribuem para a redução dos níveis do IGF-I (*Insulin Growth Factor I*), produzido a nível hepático. Portanto, a nutrição entérica, à base de uma dieta elementar ou

polimérica, exerce uma ação coadjuvante no tratamento da doença de Crohn ativa (PEIXE *et al.*, 2017).

Nos casos de DII em que há obstrução intestinal severa ou fístulas entéricas graves, a nutrição entérica está contraindicada. Deste modo, é conveniente o recurso à nutrição parentérica como terapêutica coadjuvante e à cirurgia, uma vez que estas complicações estão associadas a estados de desnutrição (WALKER e WHITTLESEA, 2012).

3.2. Terapêutica farmacológica convencional

A terapêutica convencional da doença tem como principais objetivos controlar os sintomas, mantendo a fase de remissão, promover a cicatrização das lesões intestinais e modificar o padrão da doença. Deste modo, para o alívio dos sintomas, recorre-se frequentemente a antidiarreicos, a antiespasmódicos ou a fármacos que ajudem na absorção intestinal. A terapêutica atual inclui também o uso de corticosteroides (agentes anti-inflamatórios convencionais), aminossalicilatos, agentes imunomoduladores (tiopurinas e metotrexato), agentes biológicos, como anticorpos monoclonais humanizados, direcionados para o fator de necrose tumoral α (*Tumor Necrosis Factor-alpha*, TNF- α) e antibióticos (ex: metronidazol). A seleção da terapêutica farmacológica é feita com base no local, extensão e gravidade da inflamação intestinal, assim como nos possíveis efeitos adversos e na adesão à terapêutica. Esta terapêutica visa diminuir o número de internamentos hospitalares, a necessidade de cirurgia e promover a cicatrização da mucosa (VILLANACCI *et al.*, 2013).

Aminossalicilatos

Os aminossalicilatos são a terapêutica de primeira linha da DII, especialmente na colite ulcerosa ligeira a moderada, e incluem a sulfasalazina, a mesalazina, a olsalazina e a balsalazida (PEIXE *et al.*, 2007).

A sulfasalazina é uma formulação de 5-aminossalicilato (5-ASA) que demonstra ser eficaz no tratamento da colite ulcerosa. É constituída por sulfapiridina, ligada através de uma ligação azotada ao 5-aminossalicilato (5-ASA/mesalazina). O seu mecanismo de ação envolve a atividade anti-inflamatória da molécula de 5-ASA, que é libertada no cólon por meio da atividade de bactérias azo-redutases, que clivam a ligação azotada da sulfasalazina. A molécula de sulfapiridina funciona apenas como transportador do 5-ASA, estando associada a alguns efeitos adversos, como rash cutâneo, fotossensibilidade, depressão medular, agranulocitose e intolerância gastrointestinal (PEIXE *et al.*, 2007). O mecanismo de ação na DII ainda não se encontra bem esclarecido, mas acredita-se que exerça uma ação local através da inibição da

ciclooxigenase-2 (COX-2) e 5-lipoxigenase, bloqueando a produção e a atividade pró-inflamatória das prostaglandinas E2 e leucotrienos. Este fármaco demonstrou, não só ter efeitos antioxidantes, já que é responsável pela captação de espécies reativas de oxigênio, mas também intervir na inibição da apresentação de antígenos, na proliferação de células T, na produção de anticorpos por células B e na inibição da função celular de células *Natural Killer* (NK), mastócitos, neutrófilos e linfócitos da mucosa. É também responsável por inibir: a ativação do TNF- $\kappa\beta$, a expressão de moléculas de adesão endotelial e a síntese de interleucina-1 (*Interleukin 1*, IL-1) (HANAUER, 2013).

Os principais efeitos secundários associados a estes agentes farmacológicos são náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, dor de cabeça, dispepsia e reações de hipersensibilidade, como febre e erupções cutâneas. Destacam-se ainda alguns efeitos adversos raros, mas graves, designadamente pancreatite, nefrite e alveolite (HANAUER, 2013).

Existem atualmente no mercado outras formulações de mesalazina (olsalazina e balsalazina), mas que não têm a molécula de sulfapiridina associada e, como tal, não induzem com tanta frequência reações de hipersensibilidade. Em vez disso, possuem moléculas inertes, responsáveis pelo transporte do componente ativo, ou revestimentos, que asseguram a libertação modificada do princípio ativo (retardada ou prolongada). A formulação de olsalazina é constituída por duas moléculas de mesalazina, unidas através de uma ligação azotada. Em relação à balsalazina, esta é formada por uma molécula de mesalazina e um derivado do ácido benzoico, ligados por uma ligação azotada (PEIXE *et. al.*, 2007).

Contudo, a utilização de aminossalicilatos na DC não está bem determinada (DIGNASS *et al.*, 2010). A terapêutica com estes agentes pode ser utilizada em conjunto com esteroides, a fim de controlar a fase ativa da doença (SUTHERLAND e MACDONALD, 2010).

Corticosteroides

Estes agentes farmacológicos foram introduzidos precocemente no arsenal terapêutico da DII e ainda são comumente utilizados na fase aguda da doença, quando não há uma resposta adequada à terapêutica com aminossalicilatos, podendo ser administrados a nível tópico ou sistémico (VILLANACCI *et al.*, 2013). A corticoterapia, utilizada na DII, inclui a hidrocortisona, a beclometasona, a betametasona, a prednisolona e o budesonido. A hidrocortisona e a prednisolona são os glucocorticoides mais frequentemente usados no controlo dos sintomas da doença ativa, pelas suas propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras. Podem ser utilizados em monoterapia, bem como em associação com os aminossalicilatos ou agentes imunomoduladores. Esta classe terapêutica deve ser administrada no início do dia, de forma a

mimetizar a secreção natural de cortisol no organismo e evitar perturbações do sono. Além disso, não devem ser usados por longos períodos de tempo, devido aos possíveis efeitos secundários associados. O uso de corticosteroides por um curto período de tempo está relacionado com o aparecimento de alguns efeitos secundários, mas geralmente são de gravidade moderada, tal como afeções cutâneas e hiperglicemia, podendo, conseqüentemente, dar origem a diabetes, hipertensão e alterações neuropsicológicas. Entre os principais efeitos secundários decorrentes do seu uso prolongado, destacam-se psicose, insuficiência adrenal, osteoporose, doenças gastrointestinais, pancreatite, glaucoma, hirsutismo, hiperlipidemia, aumento da suscetibilidade a infeções, problemas de crescimento e malformações congénitas (ALAN e ALAN, 2018; BUCHMAN, 2001). Deste modo, é preferível o tratamento dos doentes com aminossalicilatos ou agentes imunomoduladores, contudo os agonistas dos recetores canabinoides CBI e CB2 também podem ser uma alternativa terapêutica a considerar nestes casos.

A suspensão abrupta e precoce dos corticosteroides pode originar o retorno da atividade da doença e a deficiência de cortisol, devido à supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Por conseguinte, a terapêutica com corticosteroides deve ser apenas interrompida progressivamente depois de se atingir a fase de remissão da doença (normalmente após 2 semanas).

Atualmente, é também utilizado o budesonido, um glucocorticoide sintético recente, com ação anti-inflamatória tópica local. Este fármaco é usado em alternativa aos corticosteroides tradicionais, pela menor incidência de efeitos secundários, o que se deve ao extenso efeito de primeira passagem pelo fígado, à baixa absorção e ao menor efeito sistémico. Contudo, é menos eficaz que os corticosteroides sistémicos no controlo da remissão da doença, a partir dos 6 meses de terapêutica, pela maior afinidade pelos recetores glucocorticoides (PEIXE *et al.*, 2007).

Imunomoduladores

As tiopurinas (azatioprina e 6-mercaptopurina), o metotrexato, a ciclosporina e o micofenolato são fármacos imunossupressores utilizados quando os aminossalicilatos e os corticosteroides não são suficientes para manter a remissão da doença. São responsáveis pela indução e manutenção da DII, tanto na colite ulcerosa como na doença de Crohn. A azatioprina (AZA) e o seu metabolito ativo, a 6-mercaptopurina (6-MP), são tiopurinas comumente utilizadas. O seu mecanismo de ação consiste na inibição da síntese de purinas, limitando, desta forma, a ação dos linfócitos T. As tiopurinas quando usadas em conjunto com os corticosteroides possibilitam a diminuição dos efeitos secundários, bem como das doses

destes últimos fármacos. No que concerne ao metotrexato, este fármaco é uma possibilidade terapêutica alternativa às tiopurinas, quando os corticosteroides já não são eficazes. Este agente farmacológico é administrado ao doente, numa primeira fase, com o objetivo de atenuar os sintomas da DC e, posteriormente, de manter a fase de remissão da doença, não tendo, porém, o mesmo efeito na CU. Apresenta como principais efeitos adversos ocasionais náuseas, vômitos, dores abdominais, alterações das enzimas hepáticas (hepatotoxicidade), leucopenia e pneumonite. O micofenolato de mofetil tem uma ação imunossupressora semelhante à azatioprina, mas tem um início de ação mais rápido (PEIXE *et al.*, 2007).

Antibióticos

Os antibióticos podem influenciar o desenvolvimento da DII através da diminuição das bactérias no lúmen intestinal e da alteração da composição da microflora intestinal, de forma a favorecer as bactérias benéficas, podendo ser utilizados para tratar o processo primário da doença (doença luminal e doença fistulizante, no caso da DC, e colite, no caso da CU) (NITZAN *et al.*, 2016). Assim, alguns antibióticos, entre os quais o metronidazol e a ciprofloxacina, demonstram eficácia na terapêutica da DII, uma vez que a patogénese da doença pode estar relacionada com alteração da flora intestinal. Portanto, através da sua ação antibacteriana, este grupo farmacológico altera a proporção de bactérias benéficas e patogénicas da flora intestinal (NITZAN *et al.*, 2016).

Porém, o uso recorrente e prolongado da antibioterapia origina efeitos adversos significativos, designadamente a intolerância ao tratamento, a infeção por *Clostridium Difficile* e o aumento da resistência a antibióticos (NITZAN *et al.*, 2016).

Outros fármacos

Atualmente, recorre-se também a outros agentes farmacológicos que se têm demonstrado úteis na terapêutica coadjuvante da DII, dos quais se destacam agentes antidiarreicos, a talidomida, óleos de fígado de peixe, prebióticos e probióticos (WALKER e WHITTLESEA, 2012). A talidomida pode ser utilizada em casos refratários à terapêutica convencional. Atua como inibidor do TNF- α , estabiliza as membranas lisossomais e inibe a formação de radicais superóxido e hidroxilo. Os principais efeitos adversos são sedação, pele seca, redução da libido e teratogenicidade (BRAMUZZO *et al.*, 2016; YANG *et al.*, 2015). Antidiarreicos, como a codeína difenoxilato e a loperamida, são usados no controlo da diarreia e cólicas abdominais. A colestiramina tem sido usada na doença de Crohn para reduzir a diarreia, associada à má absorção de ácido biliar (SHAH e HANAUER, 2007). Óleos de fígado

de peixe ricos em ácidos gordos ômega-3, como os ácidos eicosapentaenóico e docosahexaenóico, têm revelado ser benéficos, em termos terapêuticos, tanto na colite ulcerosa, como na doença de Crohn. No entanto, existem algumas controvérsias sobre os seus efeitos na DII, devido à grande variabilidade no tamanho das amostras, à quantidade de ácidos gordos ω -3 administrados e à metodologia utilizada (BARBALHO *et al.*, 2016; FARRUKH, 2014).

3.3. Terapêutica alternativa

As atuais estratégias de tratamento da DII são amplamente focadas na supressão ou modulação da resposta imunológica intestinal excessiva e na potencial reversão da inflamação da mucosa. O sucesso de terapias biológicas, como anticorpos anti TNF- α , abriu caminho para novas terapias biológicas (AHLUWALIA *et. al*).

Agentes biológicos

O Infliximab (IFX) é um anticorpo monoclonal (Imunoglobulina G, IgG) anti TNF- α indicado no tratamento de doentes com DII moderada a grave, nos quais se tenha verificado uma resposta refratária, ou que tenham demonstrado reações indesejáveis ao tratamento com corticosteroides e agentes imunossupressores. Apresenta como mecanismo de ação a inibição do TNF- α , citocina pró-inflamatória, responsável pela inflamação exacerbada, característica desta patologia. O síndrome de lupus-like, doenças neurológicas e infeções graves são alguns dos seus principais efeitos adversos (WALKER e WHITTLESEA, 2012).

4. SISTEMA ENDOCANABINÓIDE

O sistema endocanabinoide (*Endocannabinoid System*, ECS) exerce um importante papel ao nível do sistema gastrointestinal, tendo sido demonstrado o benefício terapêutico dos canabinoides nos distúrbios digestivos, nomeadamente na DII, através da modulação dos recetores canabinoides (FONSECA *et. al.*, 2013). A estreita relação entre o sistema endocanabinoide e o sistema nervoso entérico garante a regulação da ingestão alimentar, está envolvida no processo fisiológico de secreção gástrica, náuseas, vômitos, proteção gástrica, inflamação e proliferação celular do intestino (HAHN *et. al.*, 2017). O ECS desempenha, assim, um papel importante na manutenção da homeostase intestinal, uma vez que responde rapidamente a perturbações, através da síntese de novas moléculas, logo apresenta particular interesse na gestão terapêutica da doença inflamatória intestinal (HASENOEHL *et. al.*, 2017).

4.1. Constituição do Sistema Endocanabinoide (ECS)

O sistema endocanabinoide é um sistema neuromodulatório lipídico, envolvido em vários processos fisiológicos, nomeadamente no controlo do apetite, dor, humor e memória (FONSECA, *de et al.*, 2005). O sistema endocanabinoide é constituído: pelos recetores canabinoides (CBR), acoplados à proteína G, recetores CBI e CB2; pelos endocanabinoides, canabinoides endógenos, produzidos mediante o decorrer de uma ação fisiológica, a anandamida (*arachidonoyl ethanolamine*, AEA) e o araquidonilglicerol (2-AG); e pelo sistema enzimático de síntese e de degradação dos endocanabinoides, presente ao longo de todo o trato gastrointestinal. As enzimas N-acetiltransferase (NAT) e uma fosfolipase específica, a araquidonilfosfatidiletanolamina fosfolipase D (NAPE-PLD) são responsáveis pela síntese da AEA e a diacilglicerol lipase (DAGL) sintetiza o 2-AG. A degradação da anandamida é realizada por ação de uma hidrolase das amidas dos ácidos gordos (*Fatty Acid Amide Hydrolase*, FAAH) e o 2-AG pode ser degradado por ação da mesma enzima ou por uma glicerol lipase – Monoacilglicerol lipase (MAGL). O ECS tem algumas enzimas em comum com outras vias metabólicas, particularmente a via da COX-2 que oxida a anandamida em prostaglandina etanolamina. Além destes constituintes, o ECS integra um transportador membranar dos endocanabinoides (*Endocannabinoid Membrane Transporter*, EMT), ao qual estes se ligam depois de sintetizados, exercendo, de seguida, a sua ação, após se ligarem aos CBR's (Figura 4) (FONSECA *et al.*, 2013). Os canabinoides endógenos são compostos produzidos naturalmente no organismo, que originam ações fisiológicas. Ao contrário dos neurotransmissores convencionais, não são armazenados em vesículas, são derivados do ácido araquidónico (precursor membranar) e conjugados com etanolamina e glicerol, no caso da AEA e do 2-AG, respetivamente. Após a ligação aos recetores canabinoides, estes induzem a ativação de

diferentes vias de sinalização, originando diversos efeitos fisiológicos no organismo. Ao nível do sistema imunitário, a ativação dos recetores CB2, expressos à superfície das células, tem sido associada ao mecanismo de imunossupressão. Deste modo, o desenvolvimento de moléculas agonistas destes recetores é uma vantagem terapêutica promissora, em relação aos fármacos já existentes no tratamento da DII (BARRIE e MANOLIOS, 2017; FONSECA, de et al., 2005).

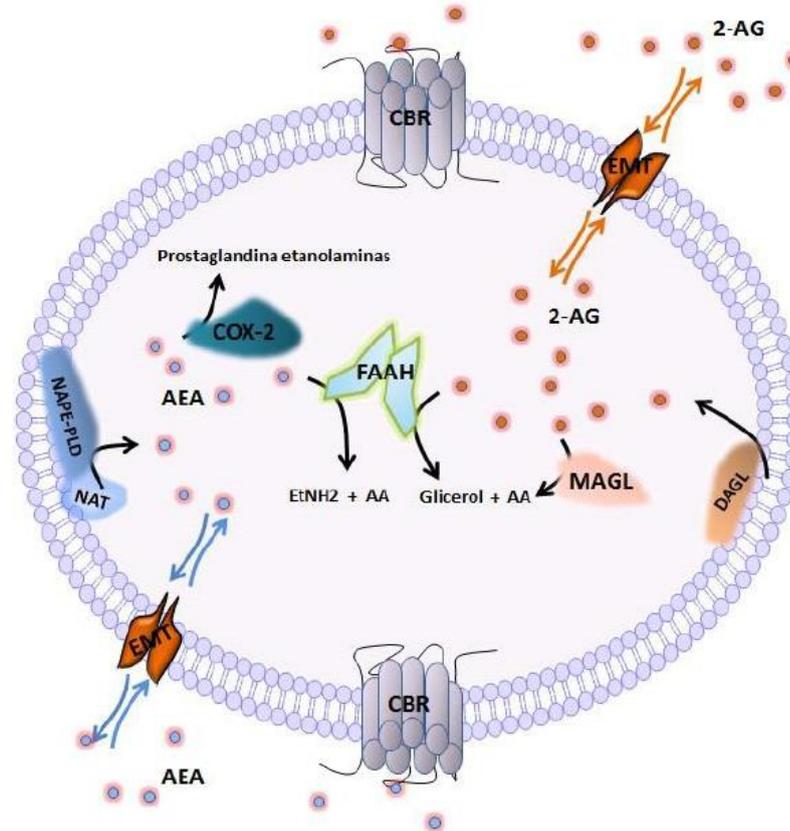


Figura 4 - Sistema Endocanabinóide. Adaptado de Fonseca et. al.,2013.

AEA, anandamida; NAT, N-acetiltransferase; NAPE-PLD, arachidonoylphosphatidylethanolamine-phospholipase D; 2-AG, 2-araquidonoilglicerol; DAGL, diacylglycerol lipase; EMT, endocannabinoid membrane transporter; FAAH, fatty acid amide hydrolase; AA, arachidonic acid; EtNH₂, ethanolamine; MAGL, monoacylglycerol lipase; CBR, cannabinoid receptor.

4.1.1. Recetores canabinóides

Na resposta inflamatória intestinal, os recetores canabinóides CB1 e CB2 intervêm no processo da cascata de inflamação, quer a nível periférico (mucosa intestinal), quer a nível central (sistema nervoso central) (SCHICHO e STORR, 2014).

Os recetores canabinóides CB1, identificados em 1988, são recetores transmembranares acoplados à proteína G e encontram-se maioritariamente expressos nos neurónios do sistema nervoso central - hipocampo, amígdala, cerebelo, gânglios basais e neocórtex -, nos neurónios do sistema nervoso periférico, envolvido na transmissão nocicetiva - gânglios da raiz dorsal, medula espinhal, substância cinzenta periaqueductal - e sistema

nervoso entérico - plexo mientérico e submucoso (BARRIE E MANOLIOS, 2017).

Por sua vez, os recetores canabinoides CB2 encontram-se essencialmente distribuídos, a nível periférico, nas células imunitárias e, em menor expressão, no sistema nervoso. Estes recetores estão presentes em maior quantidade nos linfócitos B, com distribuição moderada em monócitos, neutrófilos, células *Natural Killer* e, em menor abundância, em linfócitos T CD8 e CD4 (BARRIE e MANOLIOS, 2017; FONSECA *et. al.*, 2005). Por isso, estão envolvidos no processo inflamatório, através da libertação de citocinas. Ambos os recetores estão localizados em todas as camadas do trato gastrointestinal: no plexo mientérico (ou plexo de Auerbach), no plexo submucoso (ou plexo de Meissner) e no epitélio (AHMED e KATZ, 2016). Estes recetores constituem um alvo promissor na abordagem terapêutica da dor e da inflamação.

4.2. Mecanismo de ação dos Endocanabinoides

Como referido anteriormente, o sistema endocanabinoide intervém na homeostase intestinal e na manutenção da resposta inflamatória. E, portanto, existe uma estreita relação entre o sistema endocanabinoide, a atividade do trato gastrointestinal e o sistema imunitário, de forma a garantir a integridade fisiológica do sistema digestivo. Os efeitos modulatórios dos endocanabinoides, anandamida e 2-AG, abrangem os principais processos fisiológicos, principalmente os mecanismos de nociceção, memória e plasticidade. Afetam também os sistemas imunológico e cardiovascular, assim como intervêm nos processos endócrinos e no metabolismo energético. A anandamida, um dos principais endocanabinoides, está envolvida na indução da analgesia, no controlo da atividade motora, no aumento do apetite e na redução da emese, apresentando também efeitos antiproliferativos. O 2-AG intervém em diferentes processos biológicos, ao nível dos sistemas endócrino e imunológico, atuando como molécula mensageira (ALHOUAYEK e MUCCIOLI, 2012).

Ao Nível do SNC

Os endocanabinoides têm a capacidade de atenuar e suprimir a perceção da dor. A potência nociceptiva dos agonistas canabinoides está relacionada com a capacidade de estes se ligarem aos CBR's. Após a geração do potencial de ação e a fusão das vesículas citoplasmáticas com a membrana pré-sináptica, os neurotransmissores (NT) são libertados para a fenda sináptica. Estes ligam-se aos recetores da membrana pós-sináptica, originando acumulação de iões Ca^{2+} , despolarização da membrana e ativação de enzimas dependentes de cálcio, responsáveis pela biossíntese de endocanabinoides (PL, *phospholipase*; *diacylglycerol*

lipase, DAGL). De seguida, estes atuam nos recetores canabinoides, presentes em células adjacentes ao local de produção, sendo, portanto, os endocanabinoides mediadores locais semelhantes aos autacoides (p.ex. prostaglandinas). No sistema nervoso central, os endocanabinoides encontram-se devidamente organizados nas sinapses GABAérgicas e glutamatérgicas. Exercem efeitos inibitórios sobre a adenilciclase e promovem a ativação dos canais de K^+ e o bloqueio da entrada de Ca^{2+} nas células. Assim, ao ativarem o recetor CBI originam hiperpolarização local e efeitos inibitórios gerais. A ação inibitória dos endocanabinoides, nos canais de cálcio pré-sinápticos, pela ativação dos recetores CBI, origina inibição pré-sináptica da libertação de neurotransmissores GABA, glutamato, acetilcolina e noradrenalina. Também exercem a sua ação ao nível pós-sináptico, levando à produção de canabinoides endógenos (Figura 5) (FONSECA *et. al.*, 2005).

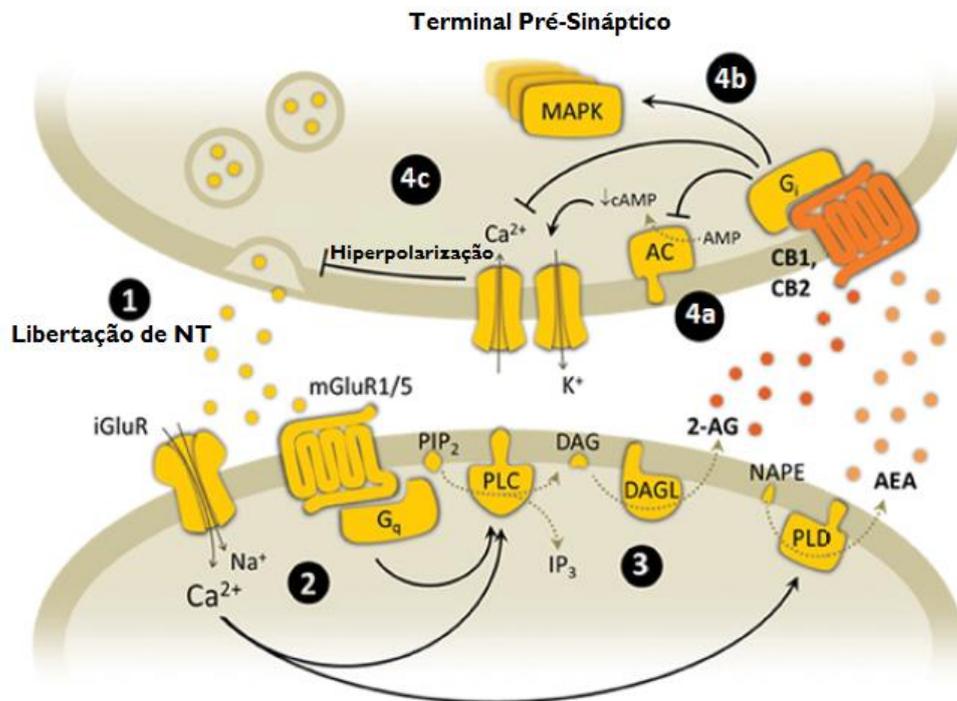


Figura 5 - Sinalização sináptica mediada por endocanabinóides.

NT, neurotransmitter; iGluR, ionotropic glutamate receptor; mGluR, metabotropic glutamate receptor; PIP₂, phosphatidylinositol bisphosphate; DAG, diacylglycerol; 2-AG, 2-arachidonoylglycerol; NAPE, N-arachidonyl-phosphatidylethanolamine; AEA, anandamide; PLC, phospholipase C; DAGL, diacylglycerol lipase; PLD, phospholipase D; AC: adenyl cyclase; cAMP: cyclic AMP; MAPK: mitogen-activated protein kinase; PKC: protein kinase C; X⁺: unspecific cation³². Adaptado de BARRIE e MANOLIOS, 2017.

Ao Nível Intestinal

A doença inflamatória intestinal é caracterizada por inflamação intestinal, acompanhada de infiltração leucocitária, incluindo leucócitos polimorfonucleares (neutrófilos, eosinófilos e basófilos), linfócitos, macrófagos e mastócitos. O lipopolissacarídeo (LPS), presente nos

macrófagos, estimula a produção do fator de necrose - tumoral (TNF- α), de quimiocinas, como *Macrophage inflammatory protein 2* (MIP-2) e IL-8 e do endocanabinoide anandamida, através de uma via dependente de CD14 e NF- κ B. A anandamida, ao atuar nos recetores CB1 ou CB2, como mediador autocrino, é responsável pela inibição da produção de TNF- α e de quimiocinas. A ação de análogos da anandamida sobre os recetores canabinoides inibe, de forma semelhante, a produção de TNF- α nos mastócitos, originando a diminuição do recrutamento de leucócitos para a área de inflamação. Por sua vez, a sinalização parácrina nos recetores CB1 dos neurónios entéricos, intrínsecos e extrínsecos, inibe a produção de taquicinas e acetilcolina, respetivamente (Figura 6). Consequentemente, a motilidade intestinal é reduzida. A ação da anandamida é potenciada pelos agonistas dos recetores canabinoides, bem como pela ação de inibidores da enzima FAAH, que impedem a degradação da anandamida (KUNOS e PACHER, 2004).

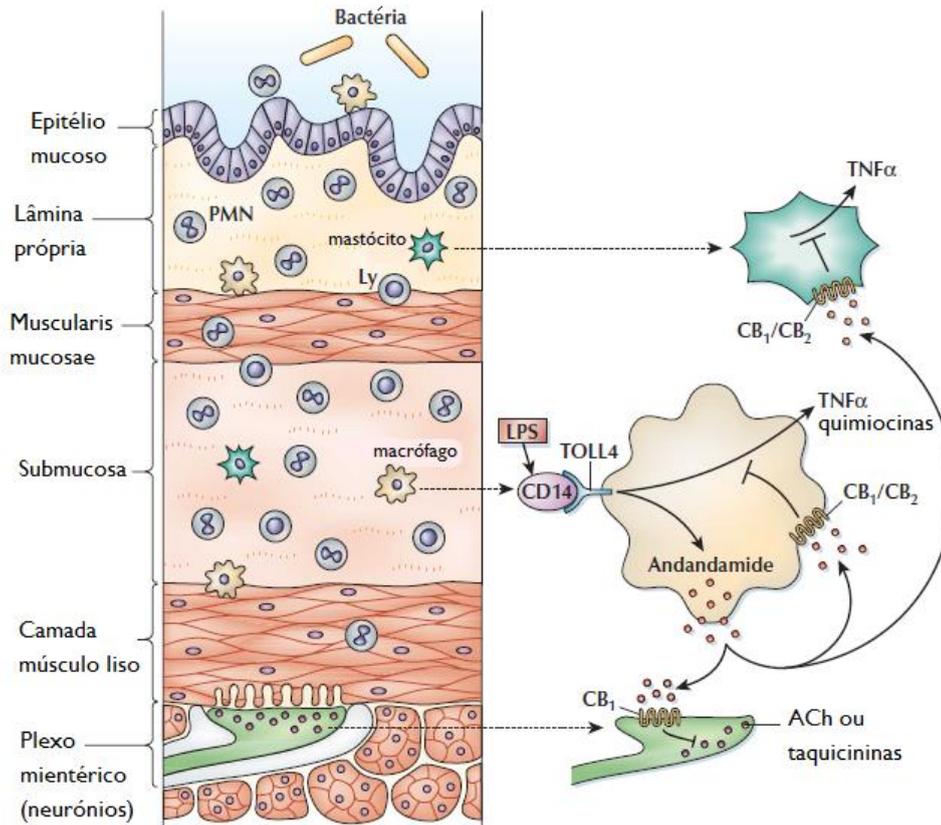


Figura 6 - Ação do sistema Endocanabinóide na DII.

PMN, *polymorphonuclear cells*; Ly, *lymphocytes*; LPS, *lipopolysaccharide*; TLL4, *Toll-like receptor 4*; CD14, *cluster of differentiation 14*; TNF α , *Tumor necrosis factor α* ; ACh, *acetylcholine*. Adaptado de KUNOS e PACHER, 2004.

5. AGONISTAS DOS RECETORES CANABINÓIDES CBI E CB2

Os canabinoides são classificados tendo em conta a sua estrutura química e a sua menor ou maior afinidade para os recetores CBI e CB2. São, assim, classificados em: canabinoides clássicos, não clássicos, híbridos, aminoalquilindoles e eicosanoides (HOWLETT, 2002).

Atualmente, já existem alguns medicamentos no mercado, contendo como princípios ativos canabinoides sintéticos, aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA), mas apenas comercializados em alguns países. Para além disso, em pesquisas recentes, a canábis e seus análogos têm demonstrado benefícios terapêuticos noutras patologias, designadamente na doença de Crohn e Colite ulcerosa (McCORMICK, 2017). Desta forma, o uso *off-label* dos fármacos já aprovados pode ser uma mais-valia no tratamento e alívio de sintomas de doentes com DII.

Os agonistas dos recetores canabinoides CBI e CB2 são úteis em condições patológicas, nomeadamente na DII, uma vez que mimetizam a ação dos endocannabinoides anandamida e 2-AG, ativando os respetivos recetores e desencadeando respostas fisiológicas. Assim, estes potenciais agentes terapêuticos demonstram exercer ações centrais (Sistema nervoso central) e periféricas (intestino) úteis no tratamento da dor, inflamação e emese e na estimulação do apetite (SCHICHO e STORR, 2014).

A ativação dos recetores CBI, localizados nos neurónios colinérgicos mientéricos, por ação dos seus agonistas, inibe a libertação de acetilcolina que, por sua vez, inibe a contratilidade e motilidade intestinais (IZZO *et al.*, 2001; WRIGHT *et. al.*, 2008).

Em relação aos canabinoides que exercem a sua ação agonista nos recetores CB2, estes têm como principais efeitos a diminuição da exacerbação da resposta inflamatória intestinal e a modificação da resposta imunitária. Neste sentido, a sua atividade terapêutica vai depender do canabinoide utilizado, da dose e da maior ou menor afinidade por determinadas células (AHMED e KATZ, 2016). Por outro lado, estes agonistas estão também envolvidos na atividade anti-nocicetiva, através da supressão da secreção local de citocinas pró-inflamatórias, por células do sistema imunitário e células da glia, que sensibilizam os terminais neuronais nociceptivos do SNE. A estimulação dos recetores CB2 periféricos medeia, portanto, as respostas anti-nocicetivas, em situações de hiperalgesia inflamatória, atuando localmente nas células imunitárias da periferia e da microglia no SNC (BARRIE e MANOLIOS, 2017). Os canabinoides deslocam o equilíbrio de citocinas pró-inflamatórias para citocinas anti-inflamatórias, bem como regulam negativamente a produção de citocinas pró-inflamatórias.

5.1. Canabinoides Exógenos

5.1.1. Canabinoides Clássicos (Fitocannabinoides)

Os canabinoides clássicos são compostos tricíclicos, derivados dibenzopiranos, produzidos naturalmente pela *Cannabis Sativa*, ou análogos sintéticos destes compostos. Destacam-se o Δ^9 -THC, o Δ^8 -THC, o 11-hidroxi- Δ^8 -THC-dimetil-heptil (HU-210) e desacetil-L-nantradol (PERTWEE, 2006).

Existem três espécies de plantas pertencentes ao gênero *Canábis*: *Cannabis Sativa*, *Cannabis Ruderalis* e *Cannabis Indica*, que se distinguem pela sua morfologia, tamanho e tempo de germinação, pelo que a sua composição em compostos ativos (fitocannabinoides) varia em termos percentuais, resultando, assim, em efeitos terapêuticos ligeiramente diferentes (CABRAL, 2001). A canábis, pertencente à família das Canabiáceas (*Cannabaceae*), já era usada há milhares de anos na Índia, para fins medicinais, pelos seus efeitos psicoativos e pelas suas propriedades analgésicas, antieméticas e anti-convulsionantes (FONSECA et al., 2013). Esta planta é também designada por nomes comuns, como cânhamo, cânhamo-europeu, cânhamo-ordinário, marijuana e haxixe. Trata-se de uma planta anual, angiospérmica e dióica, oriunda da Ásia central e meridional, com uma distribuição geral subespontânea, ou seja, desenvolve-se facilmente fora do seu ambiente vulgar, sendo atualmente encontrada em várias partes do mundo. A planta da canábis produz mais de 400 constituintes químicos, muitos deles de elevada importância terapêutica, destacando-se os fitocannabinoides (CABRAL, 2001).

Os fitocannabinoides, canabinoides de origem vegetal, são os principais constituintes ativos do extrato da planta da canábis, entre os quais se destaca o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), responsável pelas propriedades psicoativas, e os seus análogos: Δ^8 -tetrahydrocannabinol, cannabinol (CBN) e o canabidiol (CBD). Estes compostos químicos são compostos terpenofenólicos C₂₁, de natureza lipídica, insolúveis em água (CABRAL, 2001; FONSECA et. al., 2013). Apenas alguns destes canabinoides atuam como agonistas dos recetores canabinoides, entre os quais se destaca o THC. O THC é o principal canabinoide da canábis, com propriedades psicoativas, devido à sua ação agonista nos recetores CBI. É, também, um agonista parcial dos recetores CBI e CB2 (FONSECA, de et al., 2005) e mimetiza a ação da anandamida. Todavia, interage com outros alvos farmacológicos e está envolvido na ativação de recetores não canabinoides. A biodisponibilidade, ou seja, o teor de THC absorvido e a velocidade de absorção, vai depender da via de administração da canábis, sendo as vias inalatória e oral as vias de eleição. A administração por via inalatória garante uma maior biodisponibilidade de THC (18-50%), comparativamente à administração oral. Assim, através desta via de administração, os ácidos são descarboxilados em canabinoides livres ativos,

durante a inalação, e o THC é rapidamente absorvido, atingindo um máximo efeito terapêutico entre 30 minutos a 1 hora. Contudo, este canabinoide está associado a alguns efeitos adversos, como inflamação brônquica e alteração da função pulmonar. A administração da canábis por via oral gera menor biodisponibilidade de THC (6 – 20%), uma vez que o composto pode sofrer inativação pelo suco gástrico e efeito hepático de primeira passagem (CIM, 2013).

A metabolização dos canabinoides ocorre no fígado, por ação do citocromo P450 (CYP 450), e a eliminação dos seus metabolitos é feita através das fezes, da urina e do leite materno (CONE, 2003).

Os restantes fitocannabinoides também são úteis na DII, mas atuam por mecanismos diferentes de modulação do sistema endocanabinoide, podendo, em associação com os agonistas dos recetores CBI e CB2, potenciar a ação terapêutica.

O CBD, à semelhança do THC, é um canabinoide natural, que desempenha importantes ações, mas não tem capacidade de se ligar aos recetores CBI ou CB2, não evidenciando propriedades psicotrópicas. Interfere com outros alvos terapêuticos, designadamente outros recetores, canais iónicos e enzimas (NAFTALI et al., 2014). Deste modo, as ações terapêuticas desencadeadas pela canábis não são apenas da responsabilidade do seu maior constituinte ativo, o THC, mas resultam da ação conjunta dos vários constituintes da planta. O extrato padronizado de canábis, ao conter quantidades bem definidas de THC, CBD e outros componentes, é, substancialmente, mais benéfico que qualquer um destes constituintes isoladamente (NAFTALI et al., 2014).

Dronabinol

O dronabinol é um isómero sintético do Δ^9 -tetrahydrocannabinol, com atividade psicoativa, extraído da resina da *Cannabis Sativa L.* Atua através da ligação aos recetores canabinoides do sistema nervoso central, exibindo, assim, propriedades antieméticas e analgésicas e estimulando o apetite (PUBCHEM, 2018; CONE, 1995). Este canabinoide sintético já se encontra em formulações farmacêuticas, como cápsulas gelatinosas, sob a designação comercial Marinol[®], e solução oral Syndros[®], aprovadas pela FDA e atualmente comercializadas nos Estados Unidos, Canadá, Alemanha e Nova Zelândia. Esta formulação está indicada para o tratamento da anorexia em doentes com SIDA e na terapêutica de náuseas e vômitos, secundários à quimioterapia (U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2004).

Levonantradol

O levonantradol é um análogo sintético do dronabinol, canabinoide tetracíclico, administrado por via intramuscular. Também atua por ligação aos recetores canabinoides CBI ou CB2, exercendo atividade antiemética e analgésica (CONE, 1995; PUBCHEM, 2018).

Nabilona

A nabilona é um canabinoide análogo do THC, ativo oralmente, com efeito antiemético através da interação com o sistema recetor canabinoide. Está reservado para uso em indivíduos que não respondem aos antieméticos convencionais. É comercializado com o nome comercial Cesamet[®] (PARMAR *et al.*, 2015; PERTWEE, 2012).

Nabiximol

O nabiximol consiste na combinação de dois canabinoides específicos, o tetrahydrocannabinol e o canabidiol e, ainda flavonoides e terpenos. Encontra-se comercializado em vários países europeus, incluindo Portugal, e é administrado sob a forma de solução para pulverização bucal (HASENOEHRL *et al.*, 2017). Apresenta-se sob o nome comercial Sativex[®]. O Sativex[®] é o único fármaco contendo canabinoides aprovado em Portugal desde 2012, mas apenas prescrito a partir de 2016, para ser utilizado na melhoria de sintomas na esclerose múltipla e na dor neuropática (FONSECA, 2013).

Outros canabinoides clássicos

O HU-210 (11-hidroxi- Δ^8 -THC-dimetil-heptil) é um análogo do THC, que apresenta uma potência cerca de 100 a 800 vezes superior à deste último. Já o HU-211, também designado dexanabinol, é um enantiómero do canabinoide HU-210. O HU-308 é um agonista seletivo do recetor CB2, mas não tem capacidade de se ligar ao recetor CBI. Inibe a produção de AMPcíclico, estimulado pela fosfocolina, em células que expressam os recetores CB2, diminui a pressão arterial, bloqueia a defecação e origina ação analgésica na dor inflamatória (HANUS *et al.*, 1999).

5.1.2. Canabinoides não clássicos

Os canabinoides não clássicos são novos análogos do THC, sem o anel diidropirano na sua estrutura química. O CP55,940, canabinoide bicíclico, estruturalmente relacionado com o THC, é menos lipofílico que este. Esteve na origem da descoberta e caracterização do recetor canabinoide CBI, sendo, ainda, o ligando canabinoide mais utilizado com marcação radioativa em diferentes estudos. Apresenta atividade agonista nos recetores CBI e CB2 e é 10 a 50 vezes mais eficaz que o Δ^9 -THC; o CP-47,497 é o composto protótipo destes análogos canabinoides; o CP-55, 244 é um canabinoide tricíclico, com capacidade de ativar recetores CBI (PERTWEE, R. G., 2006); o canabinoide AM1241 é um agonista CB2 e o PRS-211,092 trata-se de um agonista não seletivo (FUNDACIÓ INSTITUT CATALÀ DE FARMACOLOGIA, 2007; PERTWEE, 2006).

5.1.3. Aminoalquilindoles

Os aminoalquilindoles foram as primeiras moléculas sem estrutura química semelhante aos canabinoides que demonstraram ter atividade canabinomimética (Fonseca, de et al., 2005). Análogos estruturais da pravadolina, com capacidade reduzida de se comportarem como agentes anti-inflamatórios não-esteroides, inibem a cicloxigenase, mas têm capacidade de se ligar ao recetor CBI (PERTWEE, 2006). O WIN-55, 212-2 é um agonista total dos recetores CBI e CB2, com maior atividade nos recetores CB2.

5.1.4. Eicosanoides

Os eicosanoides são protótipos dos endocanabinoides (anandamida e 2-AG) e agonistas de ambos os recetores canabinoides. A araquidonil-2-cloroetilamida (ACEA) e a metanandamida (AM 356) são os principais eicosanoides de primeira geração, agonistas seletivos dos recetores CBI (FONSECA *et. al.*, 2005; TURCOTTE *et al.*, 2016).

5.2. β -Cariofileno

O β -cariofileno é um sesquiterpeno natural, presente em diversos óleos essenciais, incluindo no óleo de *Cannabis Sativa L.* . É um canabinoide anti-inflamatório, proveniente da alimentação, que se liga seletivamente ao recetor CB2, atuando como agonista total. Desta forma, inibe as vias de sinalização desencadeadas pela ativação do complexo receptor CD4/TLR4/MD2 (consiste na interação de dois recetores, CD14 e TLR4, e uma proteína, MD-2, associada), que promove a expressão de citocinas pró-inflamatórias e a resposta imunitária TH1. Assim, o β -cariofileno é responsável pela inibição da expressão de citocinas pró-inflamatórias e pela atenuação da inflamação (GERTSCH, 2008a; GERTSCH *et. al.*, 2008b).

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS DAS PROPRIEDADES TERAPÊUTICAS DOS CANABINOIDES NO CONTEXTO DA DII

De seguida, serão apresentados alguns estudos sistemáticos, que demonstram os efeitos benéficos dos canabinoides na doença inflamatória intestinal. Alguns dos ensaios clínicos já realizados são pouco conclusivos, sendo necessário a realização de mais estudos.

Tabela 1 - Ensaios clínicos da terapêutica com canábis na DII.

SF-36, 36-Item Short Form Survey; SIBDQ, Shoert-inflammatory bowel disease questionnaire; HBI, Harvey–Bradshaw Index; CDAI, crohn's disease activity index.

Tipo de estudo	Nº doentes (n)		Tratamento	Resultados	Referência
	CU	DC			
Estudo observacional retrospectivo	-	30	Cannabis (tratamento inespecífico)	Melhoria dos sintomas (HBI reduzido de $14 \pm 6,7$ para $7 \pm 4,7$)	(STINTZIN G <i>et al.</i> , 2011)
Estudo prospetivo	2	11	Consumo de canábis durante 3 meses	Melhoria dos sintomas (HBI reduzido de 11.36 ± 3.17 para 5.72 ± 2.68)	(SABATINO, DI <i>et al.</i> , 2011)
Estudo prospetivo	-	21	115 mg de THC 2x/dia ou placebo durante 8 semanas	Remissão (5/11), redução do índice CDAI (10/11), aumento da qualidade de vida	(SINGH <i>et al.</i> , 2012)
Estudo prospetivo	13		50 g canabis por mês (total 3 meses)	Melhoria significativa da qualidade de vida, da atividade da doença e ganho de peso	(LAHAT <i>et al.</i> , 2012)
Estudo retrospectivo e observacional	-	30	Canábis administrada por via oral ou via inalatória	Boa resposta clínica (efeito positivo na diminuição da atividade da doença) e redução da necessidade de outros fármacos e de cirurgia	(Naftali <i>et al.</i> , 2011)

Tabela 2 - Ensaios clínicos em doentes com DII.

CDAI, *crohn's disease activity index*; 5-AAS, Ácido 5-aminossalicílico; DC, Doença de Crohn; CU, Culite Ulcerosa; THC, Tetrahydrocannabinol.

Fármaco	População	Dosagem	Resultados	Referência
Canábis contendo 23% THC e 0.5% CBD	<ul style="list-style-type: none"> - Doentes com doença ativa resistentes à 5-AAS, corticosteroides e imunomoduladores, ou não possam ser submetidos a estas terapêuticas devido a reações adversas. - CDAI > 200 na DC ou Mayo > 3 na CU. 20 doentes Idade: 20 – 70 anos de ambos os sexos 	Dois cigarros/dia, 50 mg de <u>THC</u> via inalatória	<ul style="list-style-type: none"> - Remissão completa (CDAI <150), supressão da inflamação; -Resposta clínica positiva (CDAI> 100); - Redução gradual da dependência de esteroides; - Melhoria do apetite. 	(NAFTALI <i>et. al.</i> , 2013)
Nabilona na dor aguda	<ul style="list-style-type: none"> - Utilizadores crónicos de opioides 80 doentes Idade: 25-65 anos 	Nabilona (Cesamet®) 1 mg 2x/dia Via oral	Ainda sem resultados publicados*	(SIDDIQUI, 2018)

* A elaboração deste ensaio clínico foi iniciada a 15 janeiro 2018 e o mesmo só foi iniciado em agosto deste ano e, por isso, ainda se encontra em curso. A sua data de conclusão está prevista para fevereiro de 2020. Este estudo tem dois principais objetivos: por um lado, demonstrar que os doentes beneficiarão da administração pós-operatória de nabilona, para aliviar a dor e alcançar ou manter a fase de remissão da doença, sem a necessidade de recorrer ao uso de opioides e, por outro lado, demonstrar que os doentes beneficiarão dos efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores da nabilona para aliviar os sintomas associados à DII e melhorar a recuperação (SIDDIQUI, 2018).

7. PERFIL DE SEGURANÇA E REAÇÕES ADVERSAS

No que diz respeito ao perfil de segurança dos canabinoides exógenos, há necessidade de conhecer a dosagem e a via de administração que garantem a maximização dos benefícios terapêuticos e a minimização dos possíveis efeitos indesejáveis.

Os benefícios dos canabinoides na DII ainda não estão totalmente esclarecidos, sendo necessários mais estudos clínicos para comprovar os seus efeitos. Não obstante, já existe evidência científica da sua ação sob a dor abdominal, náuseas e perda de apetite, na doença de Crohn. Apesar disto, este tratamento só deverá ser considerado quando a resposta ao tratamento convencional não for adequada, devendo ser realizada uma avaliação cautelosa dos riscos associados. Em geral, o uso de extratos de canábis e de canabinoides demonstrou ser seguro enquanto terapêutica de curta duração em adultos, mas pode haver risco de efeitos adversos graves (HASENOEHRL *et. al.*, 2017). Entre os principais efeitos adversos destacam-se efeitos a nível cardíaco – aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica (PAS), enfarte do miocárdio, arritmias, dor torácica e palpitações. O uso prolongado pode aumentar o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, transtornos neuropsiquiátricos e cognitivos – agitação, euforia, alucinações, sonolência, tonturas, alterações da memória, défice de atenção e menor capacidade de aprendizagem. Estes efeitos psicotrópicos são causados pela ativação dos recetores CBI a nível cerebral (COHEN e WEINSTEIN, 2018; HASENOEHRL *et. al.*, 2017; NAFTALI *et. al.*, 2014). Uma forma de evitar estes efeitos psicotrópicos seria optar pelo uso de agonistas dos recetores canabinoides, que atuassem apenas a nível periférico, sem capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica (HASENOEHRL *et. al.*, 2017).

8. LEGISLAÇÃO ATUAL EM PORTUGAL E NO MUNDO

Desde há milhares de anos que a canábida tem sido tradicionalmente usada para o tratamento da inflamação do intestino. Atualmente, a legalização do benefício terapêutico do uso de canábida para fins medicinais está a ser debatido em vários países, incluindo Portugal. No entanto, são necessários mais estudos clínicos sobre os efeitos da canábida na DII de forma a conseguir aliar os potenciais benefícios dos agonistas dos recetores CBI e CB2 aos efeitos adversos associados.

Uso medicinal de canábida no Mundo

A legalização e regulamentação do uso da canábida para fins medicinais em vários países da Europa já se encontra em vigor. Na Holanda, a aprovação do uso da canábida para fins medicinais ocorreu em 2000 e a sua prescrição médica e dispensa em farmácia, a partir de 2003. Atualmente, apenas cinco variedades podem ser prescritas neste país e são todas produzidas por um único fornecedor (BONCI *et. al.*, 2017). No Canadá, o acesso à planta da canábida, para fins medicinais, foi permitido a partir de 1999. Atualmente, toda a canábida para uso medicinal deverá ser produzida por empresas privadas licenciadas. Em 2001 foi permitido que alguns doentes, devidamente identificados pudessem fazer o seu próprio cultivo de canábida para uso terapêutico (BONCI *et. al.*, 2017). No Reino Unido, desde a década de 1990, que a GW Pharmaceuticals produz a planta da canábida para obter o fármaco Sativex e outros extratos à base de canábida. Em 2010, foi aprovado o Sativex® com indicação terapêutica para o controlo da rigidez muscular (espasticidade), associada à esclerose múltipla (BONCI *et. al.*, 2017).

Uso medicinal de canábida em Portugal

Nos últimos meses, tem-se vindo a discutir em Portugal a possibilidade do uso da canábida para fins medicinais, tendo sido promulgado recentemente o diploma respeitante à sua utilização para fins terapêuticos. Assim, poderá ser apenas disponibilizada mediante prescrição médica e cedida em farmácias. Segundo o artigo 3º do projeto de lei N.º 726/XIII/3.^a, ‘A Prescrição da planta, substâncias e preparações de canábida é feita mediante receita médica especial, conforme modelo a aprovar, num prazo de 120 dias, por portaria do membro do Governo responsável pela área da saúde, e adaptado à forma eletrónica’. Medicamentos ou preparações à base da planta de canábida, desde folhas e sumidades floridas ou frutificadas desidratadas, óleo, resina da planta *Cannabis Sativa L.* só poderão ser prescritos por um médico, se não houver uma resposta eficaz recorrendo às terapêuticas convencionais ou se a terapêutica instituída apresentar um elevado número de efeitos adversos (BLOCO ESQUERDA, 2018).

9. CONCLUSÃO

A Doença Inflamatória Intestinal é, de facto, uma patologia complexa e de etiologia ainda não totalmente esclarecida, atingindo cada vez mais a população mundial. Assim, com vista à melhor compreensão da doença e terapêutica associada, têm sido realizados estudos científicos que têm demonstrado os benefícios clínicos do uso da planta da canábida nesta patologia, para a diminuição da inflamação, da emese e da dor. Esta terapêutica comprovou ser eficaz e segura, constituindo uma alternativa que visa colmatar os efeitos secundários sistémicos associados aos fármacos atualmente utilizados na terapêutica convencional, designadamente o uso prolongado de corticoterapia. Efetivamente, já existem algumas evidências clínicas que demonstram a ação terapêutica dos agonistas dos recetores CBI e CB2 na DII, no entanto carece ainda da realização de mais ensaios clínicos.

As perspetivas futuras do tratamento da doença inflamatória intestinal, recorrendo aos agonistas dos recetores CBI e CB2, passam por esclarecer a fisiopatologia da doença, a complexa relação entre o sistema endocanabinoide, sistema nervoso entérico e sistema imunológico, bem como perceber melhor o mecanismo de ação destes agentes farmacológicos, de forma a potenciar as suas vantagens terapêuticas e a minimizar os seus potenciais efeitos secundários.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ❖ ADAMS, S. M.; BORNEMANN, P. H. - **Ulcerative colitis**. *Am Fam Physician*. 87 (2015), 699–705.
- ❖ AHLUWALIA, B. *et al.* - **Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies**. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 0 (2018), 1–11.
- ❖ AHMAD, T.; MARSHALL, S. E.; JEWELL, D. - **Genetics of inflammatory bowel disease: The role of the HLA complex**. *World Journal of Gastroenterology*. 12 (2016) 3628–3635.
- ❖ AHMED, W.; KATZ, S. - **Therapeutic Use of Cannabis in Inflammatory Bowel Disease**. *The American Journal of Gastroenterology*. 111 (2006) 668–677.
- ❖ ALAN, I. S.; ALAN, B. - **Side Effects of Glucocorticoids**. *Pharmacokinetics and Adverse Effects of Drugs - Mechanisms and Risks Factors*. (2018).
- ❖ ALHOUEYEK, M.; MUCCIOLI, G. G. - **The endocannabinoid system in inflammatory bowel diseases: From pathophysiology to therapeutic opportunity**. *Trends in Molecular Medicine*. 18 (2012) 615–623.
- ❖ ARDIZZONE, S.; BIANCHI PORRO, G. - **Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment**. *Journal of internal medicine*. 252 (2002) 475–491.
- ❖ BAMIAS, G.; NYCE, M.R.; DE LA RUE, S.A.; COMINELLI, F. - **Review New Concepts in the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease**. *Ann Intern Med*. 143 (2005) 895–904.
- ❖ BARBALHO, S. M.; GOULART, R.A.; QUESADA, K.; BECHARA, M.D.; CARVALHO, A.C.A. - **Inflammatory bowel disease: can omega-3 fatty acids really help?** *Annals of gastroenterology: quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*. 29 (2016) 37–43.
- ❖ BARRIE, N.; MANOLIOS, N. - **The endocannabinoid system in pain and inflammation: Its relevance to rheumatic disease**. *European Journal of Rheumatology*. 4 (2017) 210–216.
- ❖ BERNSTEIN, C. N. - **Changes in the epidemiology of inflammatory bowel**

- disease—clues for aetiology.** *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 46 (2017) 1-7.
- ❖ BLOCO ESQUERDA, Grupo Parlamentar - **Projeto De Lei N . ° 726 / XIII / 3ª** (2018) 1–8.
 - ❖ BONCI, A.; LUPICA, C. R.; MORALES, M. - **Greening the black market: understanding and learning from the diversification of cannabis supply laws.** *HHS Public Access*. 18 (2017) 386–392.
 - ❖ BOYAPATI, R.; SATSANGI, J.; HO, G. - **Pathogenesis of Crohn’s disease.** *FI000Prime Reports*. 7 (2015) 1-11 .
 - ❖ BRAMUZZO, M.; VENTURA, A.; MARTELOSSI, S.; LAZZERINI, M. - **Thalidomide for inflammatory bowel disease: Systematic review.** *Medicine*. 95 (2016) 1-14.
 - ❖ BUCHMAN, A.L. - **Side effects of corticosteroid therapy.** *Journal of Clinical Gastroenterology*. 33 (2001) 289–294.
 - ❖ CABRAL, G.A. - **Marijuana and Cannabinoids.** *Journal of Cannabis Therapeutics*. 1 (2001) 61-85.
 - ❖ COHEN, K.; WEINSTEIN, A. M. - **Synthetic and Non-synthetic Cannabinoid Drugs and Their Adverse Effects.** *Frontiers Public Health*. 6 (2018) 1–5.
 - ❖ CONE, E. J. - **Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids.** *Journal of Analytical Toxicology*. 19 (2003) 330–351.
 - ❖ COTTER, J. - **Doença inflamatória intestinal – realidade atual.** *Jornal médico*. (2016) 40.
 - ❖ DIGNASS, A.; ASSCHE, G.V.; LINDSAY, J.O.; LÉMANN, M.; SÖDERHOLM, J.; COLOMBEL, J.F.; DANESE, S.; D'HOORE, A.; GASSULL, M.; GOMOLLÓN, F.; HOMMES, D.W.; MICHETTI, P.; O'MORAIN C.; ÖRESLAND, T.; WINDSOR, A.; STANGE, E.F., TRAVIS, S.P.L. - **The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn’s disease: Current management.** *Journal of Crohn’s and Colitis*. 4 (2010) 30–54.
 - ❖ DUFF, W.; HASKEY, N.; POTTER, G.; ALCORN, J.; HUNTER, P.; Fowler, S. - **Non-pharmacological therapies for inflammatory bowel disease: Recommendations for self-care and physician guidance.** *World Journal of Gastroenterology*. 24 (2018) 3055–3066.

- ❖ ENGEL, M.A.; NEURATH, M.F. - **New pathophysiological insights and modern treatment of IBD.** *Journal of Gastroenterology.* 45 (2010) 571–578.
- ❖ FARRUKH, A.; MAYBERRY, J.F. - **Is there a role for fish oil in inflammatory bowel disease?** *World Journal of Clinical Cases.* 2 (2014) 250-251.
- ❖ FONSECA, B. M.; Costa, M. A.; Almada, M.; Soares, A.; Correia-da-Silva,G.; Teixeira, N. A - **O Sistema Endocanabinóide - uma prespetiva terapêutica.** *Acta Farmacêutica Portuguesa.* 2 (2013) 97–104.
- ❖ FONSECA, F.R.; DEL ARCO, I.; BERMUDEZ-SILVA, F.J.; BILBAO, A.; CIPPITELLI, A.; NAVARRO, M. - **The endocannabinoid system: Physiology and pharmacology.** *Alcohol and Alcoholism.* 40 (2005) 2–11.
- ❖ GERTSCH, J. - **Antiinflammatory cannabinoids in diet – towards a better understanding of CB2 receptor action?** *Communicative & Integrative Biology.* 1 (2008) 26–27.
- ❖ GERTSCH, J. - **Anti-inflammatory cannabinoids in diet.** *Communicative & Integrative Biology.* 1 (2008a) 26-28.
- ❖ GERTSCH, J.; LEONTI, M.; RADUNER, S.; RACZ, I; CHEN, J.Z.; XIE, X.Q.; ALTMANN, K.H.; KARSAK, M.; ZIMMER, A. - **Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid.** *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 105 (2008b) 9099–9104.
- ❖ GIANNOTTA, M.; TAPETE, G.; EMMI, G.; SILVESTRI, E.; MILLA, M. - **Thrombosis in inflammatory bowel diseases: What’s the link?** *Thrombosis Journal.* 13 (2015) 1–9.
- ❖ GIBSON, P. R.; SHEPHERD, S. J. - **Personal view: Food for thought - Western lifestyle and susceptibility to Crohn’s disease. The FODMAP hypothesis.** *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 21 (2005) 1399–1405.
- ❖ HANAUER, S. B. - **Aminosalicylates in inflammatory bowel disease.** *Aliment Pharmacol Ther.* 20 (2013) 60–65.
- ❖ HANUS, L.; BREUER, A.; TCHILIBON, S.; SHILOAH, S.; GOLDENBERG, D.; HOROWITZ, M.; PERTWEE, R.G.; ROSS, R.A.; MECHOULAM, R.; FRIDE, E. - **HU-308: a specific agonist for CB(2), a peripheral cannabinoid receptor.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 96

(1999) 14228–14232.

- ❖ HASENOEHRL, C.; STORR, M.; SCHICHO, R. - **Cannabinoids for treating inflammatory bowel diseases: where are we and where do we go?** Expert Review of Gastroenterology and Hepatology.11 (2017) 329–334.
- ❖ HEMSTREET, B.A. - **Inflammatory Bowel Disease.** In: DIPIRO, J.T. - Pharmacotherapy. A Patophysiologic Approach. 9ªed. New York: Mc Graw-Hill, 2014. Cap 21: 497-513.
- ❖ HOWLETT, A. C.; BARTH, F.; BONNER, T. I.; CABRAL, G.; CASELLAS, P., DEVANE, W.A.; FELDER, C. C.; HERKENHAM, M.; MACKIE, K.; MARTIN, B. R.; MECHOULAM, R.; PERTWEE, R. G. - **Classification of Cannabinoid Receptors.** Pharmacological Reviews. 54 (2002) 161-202.
- ❖ IZZO, A. A.; CAMILLERI, M. - **Cannabinoids in intestinal inflammation and cancer.** Pharmacological Research. 60 (2009) 117–125.
- ❖ IZZO, A. FEZZA, F.; CAPASSO, R. - **Cannabinoid CBI-receptor mediated regulation of gastrointestinal motility in mice in a model of intestinal inflammation.** British journal of pharmacology.134 (2001) 563–70.
- ❖ KAITHA, S.; BASHIR, M.; ALI, T. - **Iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease.** World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology. 6 (2015) 62-70.
- ❖ KUNOS, G.; PACHER, P. - **Cannabinoids cool the intestine.** 10 (2004) 678–679.
- ❖ LAHAT, A.; LANG, A.; BEN-HORIN, S. - **Impact of Cannabis Treatment on the Quality of Life, Weight and Clinical Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Pilot Prospective Study.** Digestion. 85 (2012) 1-8.
- ❖ LEINWAND, K. L.; GERICH, M. E.; HOFFENBERG, E. J.; COLLINS, C. B. - **Manipulation of the Endocannabinoid System in Colitis.** Inflammatory Bowel Diseases. 23 (2017) 192–199.
- ❖ LODDO, I.; ROMANO, C. - **Inflammatory bowel disease: Genetics, epigenetics, and pathogenesis.** Frontiers in Immunology. 6 (2015) 6–11.
- ❖ LONG, M. D.; KAPPELMAN, M. D.; MARTIN, C. F.; CHEN, W.; ANTON, K.; SANDLER, R. S. - **Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in exacerbations of inflammatory bowel disease.** Journal of Clinical Gastroenterology. 50 (2016) 152–156.

- ❖ LOZUPONE, C.; STOMABAUGH, J.; GORDON, J.; JANSSON, J.; KNIGHT, R. - **Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota.** *Nature.* 489:7415 (2012) 220–230.
- ❖ MAGRO, F.; SAMPAIO, A. - **A importância de tratar a doença inflamatória intestinal.** *Saúde Pública.* (2008) 6–7.
- ❖ MAHDI, B. M. - **Role of HLA typing on Crohn's disease pathogenesis.** *Annals of Medicine and Surgery.* 4 (2015) 248–253.
- ❖ MARQUÉZ, L.; SUÁREZ, J.; IGLESIAS, M.; BERMUDEZ-SILVA, F. J.; DE FONSECA, F. R.; ANDREU, M. - **Ulcerative colitis induces changes on the expression of the endocannabinoid system in the human colonic tissue.** *PLoS ONE.* 4 (2009).
- ❖ MARIE C. MCCORMICK; DONALD I. ABRAMS; MARGARITA ALEGRÍA; WILLIAM CHECKLEY; R. LORRAINE COLLINS; ZIVA D. COOPER; ADRE J. DU PLESSIS; SARAH FELDSTEIN EWING; SEAN HENNESSY; KENT HUTCHISON; NORBERT E. KAMINSKI; SACHIN PATEL; DANIELE PIOMELLI; STEPHEN SIDNEY; ROBERT B. WALLACE; JOHN WILEY WILLIAMS - **Committee on the Health Effects of Marijuana.** The National Academies Press. (2017) 1-486.
- ❖ NAFTALI, T.; BAR-LEV, L.; YABLEKOVITZ, D.; HALF, E.; KONIKOFF, F.M. - **Treatment of Crohn's Disease with Cannabis: An Observational Study.** *Imaj.* 13 (2011) 455-458.
- ❖ NAFTALI, T.; BAR-LEV SCHLEIDER, L.; DOTAN, I.; LANSKY, E. P.; SKLEROVSKY BENJAMINO, F.; KONIKOFF, F. M. - **Cannabis induces a clinical response in patients with crohn's disease: A prospective placebo-controlled study.** *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 11 (2013) 1276–1280.
- ❖ NAFTALI, T.; MECHULAM, R.; LEV, L. B.; KONIKOFF, F. M. - **Cannabis for inflammatory bowel disease.** *Digestive Diseases.* 32 (2014) 468–474.
- ❖ NG, S. C.; SHI, H. Y.; HAMIDI, N.; UNDERWOOD, F. E.; TANG, W.; BENCHIMOL, E. I.; PANACCIONE, R.; GHOSH, S.; WU, J. C.Y.; CHAN, F. K.L.; SUNG, J. J.Y.; KAPLAN, G. G. - **Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies.** *The Lancet.* 390 (2017), 2769–2778.
- ❖ NITZAN, O.; ELIAS, M.; PERETZ, A.; SALIBA, W. - **Role of antibiotics for**

- treatment of inflammatory bowel disease.** World Journal of Gastroenterology. 22 (2016) 1078–1087.
- ❖ OBERC, A.; COOMBES, B. K. - **Convergence of external Crohn's disease risk factors on intestinal bacteria.** Frontiers in Immunology. 6 (2015) 1–9.
 - ❖ PARMAR, J. R.; FORREST, B. D.; FREEMAN, R. A. - **Medical marijuana patient counseling points for health care professionals based on trends in the medical uses, efficacy, and adverse effects of cannabis-based pharmaceutical drugs.** Research in Social and Administrative Pharmacy. 12 (2015) 638–654.
 - ❖ PEIXE, B.; MONTEIRO, E.; MAGRO, F.; PORTELA, F.; CREMERS, I.; RAMOS DE DEUS, J.; COTTER, J.; TAVARES, L.; CRAVO, M.; LAGO, P.; MINISTRO, P.; MOURA DOS SANTOS, P., CALDEIRA, P. - **Terapêutica Farmacológica na Doença Inflamatória Intestinal.** GEDII (Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal). (2007) p. 3-205. [Acedido a 15 de Junho de 2018] Disponível em WWW:URL:http://www.gedii.pt/_publicacoes_gedii.
 - ❖ PERTWEE, R. G. - **The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: An overview.** International Journal of Obesity. 30 (2006) 13–18.
 - ❖ PERTWEE, R. G. - **Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: Pharmacological strategies and therapeutic possibilities.** Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. 367 (2012) 3353–3363.
 - ❖ RADFORD-SMITH, G. L.; EDWARDS, J. E.; PURDIE, D. M.; PANDEYA, N.; WATSON, M.; MARTIN, N. G.; GREEN, A.; NEWMAN, B.; FLORIN, T. H.J. - **Protective role of appendicectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease.** Gut. 51 (2002) 808–813.
 - ❖ RAMESHSHANKER, R. - **Endoscopy in inflammatory bowel disease when and why.** World Journal of Gastrointestinal Endoscopy. 4 (2012) 201-211.
 - ❖ ROCHA, C. (Jul/Agst 2004). **Doença inflamatória do intestino: Colite Ulcerosa e Doença de Crohn.** Boletim do CIM (Centro de Informação do Medicamento), pp. 3,4.
 - ❖ SABATINO, A. D.; BATTISTA, N.; BIANCHERI, P.; RAPINO, C.; ROVEDATTI, L.;

- ASTARITA, G.; VANOLI, A.; DAINESE, E.; GUERCI, M.; PIOMELLI, D.; PENDER, S. L F; MACDONALD, T. T.; MACCARRONE, M.; CORAZZA, G. R. - **The endogenous cannabinoid system in the gut of patients with inflammatory bowel disease.** *Mucosal Immunology*. 4 (2011) 574–583.
- ❖ SCHICHO, R.; STORR, M. - **Cannabis finds its way into treatment of Crohn's disease.** *Pharmacology*. 93 (2014) 1–3.
- ❖ SGAMBATO, D.; MIRANDA, A.; RANALDO, R.; FEDERICO, A.; ROMANO, M. - **The Role of Stress in Inflammatory Bowel Diseases.** *Current Pharmaceutical Design*. 23 (2017) 3997–4002.
- ❖ SHAH, S. B.; HANAUER, S. B. - **Treatment of diarrhea in patients with inflammatory bowel disease: concepts and cautions.** *Reviews in gastroenterological disorders*. 7 (2007) 3-10.
- ❖ SIDDIQUI - **Nabilone Use For Acute Pain in Inflammatory Bowel Disease Patients.** *ClinicalTrials.gov*. (2018). [Acedido a 20 de Julho de 2018]. Disponível na Internet:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03422861?term=sativex&cond=Inflammatory+Bowel+Diseases&rank=2>
- ❖ SILVA, M. P.; COSTA, G. - **Potencial terapêutico dos canabinóides.** *Boletim CIM (Centro de Informação do Medicamento)*. 116 (2015) 1–2.
- ❖ SINGH, U. P.; SINGH, N. P.; SINGH, B.; PRICE, R. L.; NAGARKATTI, M.; NAGARKATTI, P. S.- **Cannabinoid receptor-2 (CB2) agonist ameliorates colitis in IL-10-/-mice by attenuating the activation of T cells and promoting their apoptosis.** *Toxicology and Applied Pharmacology*. 258 (2012) 256–267.
- ❖ STINTZING, S.; WISSNIOWSKI, T. Th.; LOHWASSER, C.; ALINGER, B.; NEUREITER, D.; OCKER, M. - **Role of cannabinoid receptors and RAGE in inflammatory bowel disease.** 26 (2011) 735–745.
- ❖ SOMMER, A. - **Colite ulcerosa: tudo o que precisa saber sobre a colite ulcerosa - CARA CARE, Prática para consulta de nutrição médica, 2016.** [Acedido a 25 de Maio de 2018]. Disponível na Internet:<https://translate.google.pt/translate?hl=pt-PT&sl=de&u=https://reizdarm.one/erkrankungen/colitis-ulcerosa/&prev=search>.
- ❖ SUTHERLAND, L.; MACDONALD, J. - **Oral 5-aminosalicylic acid for**

- maintenance of remission in ulcerative colitis.** JohnWiley & Sons, Ltd. A. 9 (2010) 1-32.
- ❖ TULEWICZ-MARTI, E.; MONIUSZKO, A.; RYDZEWSKA, G. - **Management of anemia in inflammatory bowel disease: A challenge in everyday clinical practice.** *Przeegląd Gastroenterologiczny.* 12 (2017) 239–243.
 - ❖ TURCOTTE, C.; BLANCHET, M. R.; LAVIOLETTE, M.; FLAMAND, N. - **The CB2receptor and its role as a regulator of inflammation.** *Cellular and Molecular Life Sciences.* 73 (2016) 4449–4470.
 - ❖ U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **Marinol (Dronabinol) Technical Sheet.** Nda 18-651/s-021. (2004) 3-13.
 - ❖ VAVRICKA, S. R.; SCHOEPFER, A.; SCHARL, M.; LAKATOS, P. L.; NAVARINI, A.; ROGLER, G. - **Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease.** *Inflammatory Bowel Diseases.* 21 (2015) 1982–1992.
 - ❖ VILLANACCI, V.; ANTONELLI, E.; GEBOES, K.; CASELLA, G.; BASSOTTI, G. - **Histological healing in inflammatory bowel disease: A still unfulfilled promise.** *World Journal of Gastroenterology.* 19 (2013) 968–978.
 - ❖ WALKER, R.; WHITTLESEA, C. - **Clinical Pharmacy and Therapeutics: Inflammatory bowel disease.** 5^a Ed. London, UK: Elsevier, 2012. 9780702042935.
 - ❖ WRIGHT, E. K.; KAMM, M. A.; TEO, S. M.; INOUE, M.; WAGNER, J.; KIRKWOOD, C. D. - **Recent advances in characterizing the gastrointestinal microbiome in Crohn’s disease: A systematic review.** *Inflammatory Bowel Diseases.* 21 (2015) 1219–1228.
 - ❖ WRIGHT, K. L.; DUNCAN, M.; SHARKEY, K. A. - **Cannabinoid CB2 receptors in the gastrointestinal tract: A regulatory system in states of inflammation.** *British Journal of Pharmacology.* 153 (2008) 263–270.
 - ❖ YANG, C.; SINGH, P.; SINGH, H.; LE, M. L.; EL-MATARY, W. - **Systematic review: Thalidomide and thalidomide analogues for treatment of inflammatory bowel disease.** *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 41 (2015) 1079–1093.
 - ❖ ZHANG, Y. Z.; LI, Y. Y. - **Inflammatory bowel disease: Pathogenesis.** *World Journal of Gastroenterology.* 20 (2014) 91–99.