



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Nuno André Mendes Pinto

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Doença Inflamatória Intestinal: Terapêutica Convencional e Terapêutica Coadjuvante” referentes à unidade curricular “Estágio Curricular”, sob orientação, da Professora Doutora Teresa Carmo Pimenta Dinis Silva, da Dra. Alexandra de Albuquerque Mendes de Sousa Dias e do Dr. Norbert Marxer e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação da prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

Nuno André Mendes Pinto

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Doença Inflamatória Intestinal: Terapêutica Convencional e Terapêutica Coadjuvante” referentes à unidade curricular “Estágio Curricular”, sob orientação, da Professora Doutora Teresa Carmo Pimenta Dinis Silva, da Dra. Alexandra de Albuquerque Mendes de Sousa Dias e do Dr. Norbert Marxer e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação da prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019



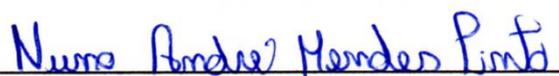
UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

## Declaração

Eu, Nuno André Mendes Pinto, Estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas com o nº 2014198069, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Doença Inflamatória Intestinal: Terapêutica Convencional e Terapêutica Coadjuvante” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer informação 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, Setembro de 2019



---

(Nuno André Mendes Pinto)

*“Aquele triste e leda madrugada,  
Cheia toda de mágoa e de piedade,  
Enquanto houver no mundo saudade  
Quero que seja sempre celebrada.”*

*“E sou já do que fui tão diferente  
Que, quando por meu nome alguém me chama,  
Pasma, quando conheço  
Que ainda comigo mesmo me pareço.”*

*“Porque, enfim, tudo passa;  
Não sabe o Tempo ter firmeza em nada;  
E a nossa vida escassa  
Foge tão apressada.  
Que quando se começa é acabada.”*

*Luís Vaz de Camões*

# **Agradecimentos**

## **Gostaria de agradecer**

À senhora professora Doutora Teresa Carmo Pimenta Dinis Silva, pela sua disponibilidade, paciência e qualidade das suas intervenções que me ajudaram na compreensão e melhoria da monografia e da minha formação.

À senhora Dr<sup>a</sup>. Maria Filomena Oliveira, Directora da Fármacia B° S. Miguel e a senhora Dr<sup>a</sup>. Alexandra de Albuquerque Mendes de Sousa Dias, em particular, e a toda a equipa, pela sua dedicação, generosidade, incentivo, e no que me proporcionaram para que o estágio de Farmácia Comunitária fosse profícuo em experiência.

Ao Dr. Norbert Marxer pela oportunidade que tornou possível o meu estágio de Farmácia Hospitalar no Hospital de e da sua atenção e disponibilidade e acolhimento no seu país que tornaram esta experiência enriquecedora na minha formação.

À minha avó, ao meu padrinho, à minha mãe e ao meu pai por constituírem um pilar familiar, digno da palavra.

Aos meus amigos e à tertúlia pelas vivências e apontamentos emprestados ao longo do percurso académico.

Ao I24, que constituiu um núcleo mais próximo nestes 5 anos.

À Imperial TAFFUC pelas incríveis experiências, partilha de amizade e gosto musical que tanto me edificaram como pessoa.

## LISTA DE ABREVIATURAS

AcM – Anticorpos mononucleais

ASA - Aminossalicilatos

5-ASA - 5-amino-salicílico

CU – Colite Ulcerosa

DC – Doença de Crohn

DII – Doença Inflamatória Intestinal

EMA - Do inglês - *European Medicines Agency*

FDA – Do inglês - *Foods and Drugs Administration*

FOMAP – Do inglês - *Fermentable Oligo-, Di-, Mono and Polyols*

OFDMP - Oligossacáridos Fermentados, Dissacáridos, Monossacáridos e Polióis

GI – Gastrointestinal

*IATG16L - Autophagy-related 16 like 1*

IgG1 – Imunoglobulina G 1

IL - Interleucina

IL23 R – do inglês - *Interleukin-23 receptor*

IRGM – Do inglês - *Immunity-related GTPase family M protein*

MCA – Medicina Complementar e Alternativa

MDP - Muranil Dipeptídeo Bacteriano

MEI – Manifestações Extra Intestinais

NOD2 - Do inglês - *Nucleotide-binding Oligomerization domain-containing protein 2*

OMG – Organização Mundial de Gastroenterologia

PPAR- $\gamma$  – Do inglês - *Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma*

SI – Sistema Imunológico

TGF- $\beta$  – Do inglês - *Transforming Growth Factor-Beta*

TGI – Trato gastrointestinal

Th - Células *T-helper*

TMF – Transplante de Microbiota Fecal

TNF-  $\alpha$  - Fator de necrose tumoral  $\alpha$

WGO – Do inglês - *World Gastroenterology Organisation*

## **Lista de Figuras**

- Figura 1** – Síntese da análise SWOT de estágio em farmácia comunitária - 8
- Figura 2** – Pirâmide terapêutica. Esquema de terapêutica atual da DII, com base nos Aminossalicilatos e a culminar nos Biológicos - 23
- Figura 3** – Biomarcadores da mucosa intestinal envolvidos na DII e alvos terapêuticos dos biológicos - 27
- Figura 4** - Perfil típico de distribuição bacteriana do trato GI - 30
- Figura 5** -Terapêutica coadjuvante atual da MCA e nova geração de terapêutica coadjuvante da MCA - 35

## **Lista de Tabelas**

<b>Tabela 1</b> – Equipa técnica Farmácia B° S. MIGUEL	- 4
<b>Tabela 2</b> – Taxas de incidências anuais mais elevadas e taxas de prevalência mais elevadas comunicadas para doença intestinal inflamatória	- 15
<b>Tabela 3</b> - Classificação de Montreal da CU (extensão)	- 61
<b>Tabela 4</b> - Classificação de Montreal da CU (severidade)	- 61
<b>Tabela 5</b> - Classificação de Montreal para a Doença de Crohn Idade de diagnóstico	- 61
<b>Tabela 6</b> – Síntese das manifestações clínicas intestinais características da Colite Ulcerosa e da Doença de Crohn	- 20
<b>Tabela 7</b> - Vantagens dos agentes biológicos anti-TNF- $\alpha$ na DII	- 28
<b>Tabela 8</b> - Inibidores do TNF- $\alpha$ aprovados para a DII	- 28
<b>Tabela 9</b> – Ensaio clínico utilizando probióticos para tratamento de DII	- 62

# ÍNDICE GERAL

LISTA DE ABREVIATURAS	- I
LISTA DE FIGURAS	- III
LISTA DE TABELAS	- IV

## **PARTE I - Relatório de estágio em Farmácia Comunitária**

1. INTRODUÇÃO -	- 2
2. ANÁLISE SWOT	- 3
2.1. Pontos Fortes (Strengths)	- 3
2.2. Pontos Fracos (Weaknesses)	- 6
2.3. Oportunidades (Opportunities)	- 7
2.4. Ameaças (Threats)	- 7
3. CONCLUSÃO	- 9

## **PARTE II - DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL: TERAPÊUTICA CONVENCIONAL E TERAPÊUTICA COADJUVANTE**

RESUMO	- 11
ABSTRACT	- 12
1. INTRODUÇÃO	- 13
2. DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL	- 15
2.1. Prevalência e incidência	- 15
2.2. Etiopatogenia	- 16
2.2.1. Fatores ambientais	- 16
2.2.2. Fatores genéticos	- 18
2.2.3. Sistema imunológico	- 18
2.3. Manifestações clínicas intestinais	- 19
2.4. Manifestações clínicas extra-intestinais	- 21
3. TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA CONVENCIONAL ATUAL	- 22
3.1. Aminossalicilatos	- 23

3.2. Corticosteróides	- 24
3.3. Imunossupressores	- 25
3.4. Fármacos Biológicos	- 26
<b>4. TERAPÊUTICA COADJUVANTE NO CONTEXTO DA MICROBIOTA INTESTINAL</b>	<b>- 29</b>
4.1 Manipulação terapêutica da Microbiota intestinal	- 29
4.1.1. Probióticos	- 31
4.1.2. Prebióticos	- 32
4.1.3. Transplante da Microbiota Fecal	- 33
4.1.4. Nutrição exclusivamente entérica	- 33
4.2. Regulação da microbiota intestinal- novas estratégias de terapêutica coadjuvante	- 34
4.2.1 – Nutracêuticos	- 36
4.2.2 – Estimulação do Nervo Vago	- 37
4.2.3 – Controlo de bio-organismos modificados pela dieta	- 38
4.2.4 – Probióticos geneticamente modificados	- 39
4.2.5 – Nutracêuticos anti-microbianos	- 40
4.2.6 – TMF a partir de fezes “artificiais”	- 40
<b>5. CONCLUSÃO</b>	<b>- 41</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>- 43</b>
<b>ANEXOS</b>	
<b>Anexo 1 - Tabela 3 - Classificação de Montreal da CU (extensão)</b>	<b>- 61</b>
<b>Anexo 2 - Tabela 4 - Classificação de Montreal da CU (severidade)</b>	<b>- 61</b>
<b>Anexo 3 - Tabela 5 - Classificação de Montreal para a Doença de Crohn Idade de diagnóstico</b>	<b>- 61</b>
<b>Anexo 4 - Tabela 9 – Ensaio clínico utilizando probióticos para tratamento de DII</b>	<b>- 62</b>

A purple banner graphic with a folded top-right corner and a pointed bottom edge. The text "Parte I" is centered in white.

# Parte I

## **Relatório de estágio em Farmácia Comunitária**

## Introdução

A presença do farmacêutico em todo o circuito do medicamento inclui o ato de cedência ao público. Aqui o papel que este vem a desempenhar engloba o aconselhamento e a promoção de saúde e bem-estar do utente. Desta forma, impacta a saúde pública fortemente, implicando que um bom serviço pelo farmacêutico comunitário seja um esforço coletivo a ser atingido. E, afinal, sendo aqui que uma boa parte do nosso objeto de profissão e área do saber passa para o lado do consumidor, é normal que as pessoas envolvidas em tal importante transação o façam de tal forma a nunca pôr em causa a saúde do utente, e é por isto que o cariz obrigatório do estágio de farmácia comunitária realizado pelos alunos de MICF se justifica.

Este relatório, portanto, refletirá a minha experiência aquando da realização do estágio em farmácia comunitária. Teve lugar na Farmácia S. Miguel, localizada na Rua Vale de S. Miguel em Eiras, entre 11 de Março e 3 de Julho, perfazendo um total de 685 horas de estágio.

O formato que este relatório adota é a de uma análise SWOT, avaliando internamente os pontos fortes e os pontos fracos (*Strengths, Weaknesses*), e externamente as oportunidades e as ameaças (*Opportunities, Threats*).

## **2. ANÁLISE SWOT**

### **2.1. Pontos Fortes (Strenghts)**

#### **- A Equipa**

Os profissionais que constituem a equipa técnica da farmácia e com quem tive contacto, aquando estagiei, encontram-se na tabela I. Todos tiveram uma influência positiva ao longo desta experiência e foram eles que a tornaram não só num período de aprendizagem, mas também de integração pessoal, tendo uma dinâmica interpessoal que permitia um bom ambiente de trabalho em qualquer tipo de altura, apropriada sempre ao tipo de momento

Estavam todos, quase sempre disponíveis para me ajudar, excetuando durante a realização de atendimentos mais envolvidos, o que me permitia ter uma segurança subconsciente de que, se me deparasse com uma situação que ultrapassava os meus conhecimentos não tardaria a resolver o problema. Nestes momentos em particular, mas, também simplesmente no desenrolar da profissão, demonstraram ser colegas dignos de respeito que me foram transmitindo os seus conhecimentos e princípios que são importantes adições a qualquer futuro farmacêutico.

**Tabela I** – Equipa Técnica da Farmácia S. Miguel - Rua Vale de S. Miguel em Eiras, Coimbra.

Nome	Função
Maria Filomena Oliveira	Diretora Técnica
Alexandra Albuquerque	Farmacêutica Substituta
Cátia Ferreira	Farmacêutica
Beatriz Martins	Farmacêutica
Sílvio Marques	Técnico de Farmácia
Tiago Simões	Técnico de Farmácia
Ricardo André Oliveira	Técnico de Farmácia
Vítor Oliveira	Gerente

### - O Espaço

A Farmácia S. Miguel é bastante ampla. Isto apresenta uma vantagem pouco palpável que apesar de passar despercebida, em retrospectiva, é um fator para o bom funcionamento da farmácia, dos dois lados do balcão. Naturalmente, só possuir uma área elevada não se traduz numa vantagem, a sua boa utilização, sim. Isto representa-se pela harmónica organização dos produtos cosméticos, de venda não sujeita a receita médica e de veterinária que se encontram à vista do utente. Algo também decorrente do espaço é a possibilidade de possuir 5 balcões de atendimento, que, apesar de em alturas normais não se encontrarem todos em uso, com a presença de estagiários é algo que permitiu que nunca ficasse alguém à espera de poder atender por falta de balcões.

### - Autonomia

O plano de estágio em farmácia comunitária, pelo qual se regeu este estágio, está apenas delineado por traços gerais, e muito assente no desenvolvimento da minha confiança e das minhas capacidades em relação à sua progressão. Como seria de esperar, iniciou-se pela receção de encomendas, comparação de preços e arrumação dos produtos recebidos nos

locais apropriados. Dado que a farmácia funciona manualmente a nível de pesquisa de medicamentos, um atendimento fluido está necessariamente dependente do conhecimento da arrumação interior destes, que traz valor a esta tarefa.

Após esta fase relacionada com as tarefas de receção e de arrumação, seguiu-se uma fase de cariz preparatório, relacionada com a aprendizagem da correta utilização do programa de atendimentos *Sifarma 2000*, bem como a maneira de comunicar adequadamente com o utente, se procedeu de maneira puramente observacional.

A transição para o balcão, apesar de não estar sozinho, foi bastante natural e partiu de iniciativa própria, a meu ver esta abordagem de permitir encarar as situações por vontade própria e passar por situações na primeira pessoa, permite uma aprendizagem muito mais enraizada.

### **- Boa gestão de stocks**

A falta de uma boa organização e stocks errados são fatores que geram situações de impaciência e de constrangimento, daí que a prevenção destas ocorrências seja um objetivo constante da equipa técnica da farmácia. As entradas são sempre feitas de produto a produto o que elimina ao máximo erros. É também realizada bimensalmente uma verificação dos produtos cuja validade implica a sua devolução ao fornecedor que também reforça a fiabilidade dos stocks.

### **- Tempo de atendimento**

Visto que a farmácia faz os horários da equipa técnica não considerando a presença de estagiários, e por sensibilidade e simpatia da Sr.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Diretora Técnica, eu pude fazer um horário que, a meu ver, me permitiu estar presente na grande maioria das alturas do dia com mais afluência de utentes, o que me possibilitou desenvolver o máximo de competências possível, no tempo de estágio que tive. Uma consequência muito positiva decorrente desta oportunidade, foi o acompanhamento dos utentes mais habituais da farmácia, que até certo ponto proporcionou um acompanhamento dos tratamentos destes, e uma sensação de integração na comunidade construída à volta da farmácia.

### **-Variedade de utentes**

A localização da farmácia possibilita que os utentes mais fidelizados e os mais esporádicos que recorrem aos serviços da farmácia tenham uma grande heterogeneidade, resultando, em consequência, também numa heterogeneidade nos tipos de atendimentos realizados, e apenas assim pude adquirir uma maior destreza informática, comunicativa e de aplicação de conhecimento durante os vários tipos de atendimento.

## **2.2. Pontos Fracos (Weaknesses)**

### **- Aconselhamento de produtos Dermocosméticos e Dietéticos**

Uma grande dificuldade que senti ao longo do estágio foi o aconselhamento a utentes que procuravam produtos de natureza Cosmética ou Dietética na sua visita à farmácia. A meu ver, esta situação acontece pelo facto de que um bom atendimento destas vertentes está muito subjacente um conhecimento muito prático e quase catalogal dos produtos. As bases teóricas fornecidas pelo curso MICF, não são muito bem traduzidas no atendimento por esta mesma razão; e também, porque o porquê do tipo de efeito de um produto não importa tanto ao utente como o seu efeito, preço, e garantia de resultados. Visto que esta vertente também representa uma baixa quantidade dos atendimentos, saio do estágio não muito seguro nesta vertente.

### **- Gestão da farmácia**

As responsabilidades/tarefas que se relacionam neste domínio tais como: realização de encomendas diárias, verificação das receitas manuais, faturação para entidades, entre outras, acarretam grande importância e nunca me foi pedido a sua realização, o que é normal dada a minha posição. Não obstante, enquanto que a gerência com certeza varia entre farmácias eu sinto que o conhecimento que permite a realização deste tipo de tarefa será até certo ponto transponível entre farmácias e por isto sinto que a falta da transmissão destes conhecimentos como uma lacuna do meu estágio.

## **- Preparação de manipulados**

A farmácia possui um laboratório de pequena dimensão onde se pode realizar a preparação de manipulados. No entanto, dada a raridade de pedidos desta natureza não houveram oportunidades suficientes para realizar estas preparações. O maior uso que dei ao laboratório foi para a preparação de antibióticos, no entanto não sinto que isto represente aquilo que é trabalhar no laboratório de uma farmácia.

## **2.3. Oportunidades (Opportunities)**

### **- Formações Externas**

A farmácia proporcionou a possibilidade de assistir a formações sobre vários tópicos, que aprofundaram o conhecimento sobre as temáticas abordadas e permitiram um atendimento melhor. Das formações a que fui gostaria de salientar a formação do Olho seco, pela Bausch & Lomb® e a formação sobre ortopedias e novas tecnologias, pelos Gameiros.

## **2.4. Ameaças (Threats)**

### **- Falta de medicamentos**

A grande problemática que em maior risco coloca o público em geral, no âmbito de farmácia comunitária, é o esgotamento de medicamentos. O sinal vermelho vindo de todos os fornecedores de um medicamento traz implicações negativas, que afetam principalmente o utente. Muitas vezes, o esgotamento de um medicamento pode levar a um abandono momentâneo da terapia por parte do utente; ou porque a molécula em questão está mesmo completamente esgotada (originais e genéricos) e o tempo de consultar o médico para ser prescrito um substituto, caso haja, pode ter repercussões muito grandes, como aconteceu com a *Adalat CR*®; outras vezes o utente recusa-se a tomar o genérico perante a falta do original que habitualmente toma por várias razões, ou até só por uma questão de princípio pessoal, algo que aconteceu com a *Aspirina GR*® e o *Lasix*®; ou em casos em que seria muito recomendado o início imediato de tratamento devido à gravidade da situação. A falta de contorno em

algumas destas situações bem como o incómodo extra que traz ao utente e também ao prejuízo que traz à farmácia tornam esta temática algo extremamente preocupante.

### - Variedades de preços dos produtos de venda livre

Cada farmácia tem os seus fornecedores, ou seja, o preço a que um medicamento é fornecido à farmácia varia. Em consequência, isto leva à inevitabilidade que é a diferença de preços nos produtos de venda livre das farmácias. A competitividade económica, para certas farmácias pode ser asfixiante e ter um efeito dominó, em que a impracticalidade de preços competitivos afugenta clientes da farmácia ou de produtos dentro desta. Certos utentes podem se aperceber da diferença de preço entre farmácias, que posteriormente é informação que se dissemina e assim leva à potencial perda de utentes, por causa de um fator que acaba por estar um pouco fora do alcance de ação da equipa técnica da farmácia. Para agravar isto, existem produtos, nomeadamente cosméticos que em supermercados têm um preço impraticável pelas farmácias criando mais problemas à gestão destas.

Em síntese, apresento os principais pontos referentes a esta análise SWOT na Figura 1.



Figura 1 - Síntese da Análise SWOT de estágio em Farmácia Comunitária

## **Conclusão**

Após estes meses de estágio em farmácia comunitária, posso dizer que foi um tempo bem passado, gratificante e enriquecedor. Considero esta aquisição de experiência algo indispensável para o futuro nesta profissão.

Os pontos negativos que apontei, acabam por ser minutos, ou consequência da minha falta de proactividade da procura de saber mais, e como tal pouca influência têm na classificação que eu pessoalmente dou ao estágio.

Pude aperceber-me que o farmacêutico comunitário realmente se integra na comunidade que rodeia a farmácia e, no bom desenrolar da profissão, acaba por ser visto como um recurso de saúde à qual os utentes às vezes recorrem antes de outros sectores de saúde pública ou privada. A valorização do farmacêutico pode não ser ubíqua, mas não deixa estar bastante presente.

Finalmente, deixo só mais um grande agradecimento a quem fez parte do meu estágio na Farmácia S. Miguel.



**Parte II**

**DOENÇA INFLAMATÓRIA  
INTESTINAL: TERAPÊUTICA  
CONVENCIONAL E  
TERAPÊUTICA  
COADJUVANTE**

## RESUMO

A Doença Inflamatória Intestinal, caracteriza-se como um grupo de patologias idiopáticas crônicas, complexas e prototípicas, de carácter inflamatório a nível do trato gastrointestinal, sendo as duas entidades patológicas mais representativas a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerosa (CU). Apesar da sua etiologia ainda continuar desconhecida, os estudos sugerem que a sua natureza é multifatorial coexistindo uma combinação/interação complexa entre suscetibilidade genética, fatores ambientais, microbiológicos e da microbiota intestinal, originando uma resposta imunológica anormal com compromisso de função da barreira do epitélio intestinal.

A atual terapêutica convencional na sua abordagem clássica “step-up” iniciada pela terapêutica não biológica que assenta no controlo sintomático (antibióticos, aminossalicilatos, corticosteróides e imunomoduladores) até à terapêutica biológica, que visa a indução da cicatrização das lesões da mucosa intestinal, nem sempre é eficaz e num relevante número de casos está associada a efeitos secundários, enfrentando-se vários desafios como as respostas inadequadas e as falhas no tratamento.

Neste contexto, terapêuticas coadjuvantes tendo como alvo a microbiota intestinal surgem pela sua pertinência como terapêuticas emergentes, complementares relativamente ao tratamento convencional farmacológico utilizado nos diferentes estádios da DII.

A síntese das evidências científicas analisadas no âmbito de algumas terapêuticas coadjuvantes identificadas como de nova geração, no contexto da regulação da microbiota intestinal, abrem a perspetiva promissora destas novas terapêuticas reduzirem a inflamação, diminuir as complicações resultantes da doença, as hospitalizações e a necessidade de cirurgia, quando usadas complementarmente. Isto resultará num efeito sinérgico e seguro durante a remissão, aumentando a qualidade de vida das pessoas com esta doença crónica.

## **ABSTRACT**

Inflammatory Bowel Disease (IBS), is identified as a group of idiopathic chronic diseases, both complex and prototypical, characterized by inflammation occurring throughout the digestive tract, its two most representative pathological entities being Crohn's Disease (DC) and Ulcerative Colitis (UC). Despite its etiology being unknown, studies suggest it possesses a multifactorial nature consisting of a combination and/or complex interaction between genetic susceptibility, environment factors, microbiologic factors and the gut microbiota. which originate an abnormal immunologic response compromising the barrier function of the gut epithelium.

Current conventional therapies are centered around a the common “step-up” strategy, which starts with a non biological therapy that bases itself on symptomatic control (antibiotics, aminosalicylates, steroids and immunossuppressors) and goes up to biological therapy, its goal being the healing of mucosal gut injuries. It is, however, not always effective and has a very high chance of leading to its associated side effects, meaning that therapies must face the ongoing challenge that are inadequate responses and flaws in the treatment.

In this context, surface coadjuvant therapies targeting the gut microbiota due to its pertinence as emerging therapies, complementary to conventional pharmacological treatments used in different stages of the disease.

The summary of the scientific evidence researched on the subject of coadjuvant therapies identified as the future generation of gut microbiota modulation, is the prospect that these therapeutic approaches hold in reduction of inflammation, disease symptoms, need for hospitalization and surgery, when used as a complement to conventional therapies. This results in a safe and synergistic effect during remission, and a consequent increase in quality of life.

## I. INTRODUÇÃO

A doença inflamatória intestinal (DII) de acordo com a Organização Mundial de Gastroenterologia é definida como “um grupo de patologias idiopáticas crônicas e de carácter inflamatório a nível do trato gastrointestinal” (TGI)<sup>1</sup>.

As duas entidades patológicas mais representativas da DII são a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerosa (CU), que apresentam características clínico-patológicas sobrepostas e outras bem distintas<sup>1</sup> e são, igualmente, classificadas como doenças complexas prototípicas<sup>2</sup>.

Na atualidade tem-se vindo a constatar um aumento exponencial da incidência da DII, nomeadamente das duas entidades patológicas acima referidas, verificada não apenas nos países ocidentais altamente industrializados, ditos desenvolvidos, como também nos países asiáticos em vias de desenvolvimento<sup>3</sup>.

Em Portugal, de acordo com os dados referenciados por Cotter<sup>4</sup> em 2016, estimava-se que existiam “cerca de 150 doentes por cada 100.000 habitantes, distribuídos igualmente por ambas as doenças, com predomínio do sexo feminino, atingindo na maioria o escalão etário dos 17-39 anos na doença de Crohn e dos 40-64 anos na colite ulcerosa”.

As lesões inflamatórias características da Colite Ulcerosa afetam mais frequentemente o reto (proctite) e estendem-se proximalmente de forma contínua, envolvendo parcial ou totalmente a mucosa e a submucosa superficial do cólon, sendo mais afetado o cólon esquerdo (colite esquerda), podendo, todavia, estender-se até ao cego (pancolite)<sup>5</sup>.

As manifestações clínicas mais comuns incluem diarreia muco-pio-sanguinolenta, dor abdominal, tenesmo e febre. Para o diagnóstico, associam-se ainda critérios histológicos e endoscópicos que confirmam alterações de carácter inflamatório da mucosa do cólon. O seu curso assenta em períodos de remissão e exacerbação que, na ausência de tratamento, evoluem em extensão e gravidade das lesões<sup>5,6</sup>.

Quanto à doença de Crohn as lesões podem afetar qualquer ponto do trato gastrointestinal, sendo o local mais frequentemente envolvido o íleo terminal. A extensão mural do processo inflamatório ultrapassa a mucosa, existindo intervalos sãos entre os segmentos afetados. O quadro doloroso da DC é mais pronunciado devido às estenoses (geralmente no jejuno-íleo) que podem surgir com o decurso desta patologia. Diarreia e febre podem também acompanhar o quadro. A DC pode ter ainda manifestações extraintestinais como por exemplo uveíte, aftas, pioderma gangrenoso, eritema nodoso e poliartrite, entre outras<sup>7</sup>.

À semelhança da condição clínica da CU, também a DC cursa com períodos de remissão e exacerbação que evoluem em gravidade e extensão, sendo o seu diagnóstico estabelecido com base em alterações endoscópicas e histológicas documentadas<sup>5,6,7</sup>.

Salienta-se ainda que a DII pode ser identificada como uma doença sistémica, dado que habitualmente se apresenta associada a manifestações extraintestinais (MEI) e a outras doenças auto-imunes<sup>8</sup>. Os mecanismos que levam ao aparecimento das MEI decorrem das alterações do sistema imunológico, modificações na atividade da microbiota, complicações da terapêutica farmacológica e deficiências nutricionais<sup>8</sup>.

A DII e, mais especificamente, as suas duas entidades patológicas mais representativas constituem uma problemática atual que exige um trabalho em equipa numa perspetiva multidisciplinar onde a aliança entre as ciências farmacêuticas e as outras áreas de saúde possam conjuntamente contribuir para a melhoria da qualidade de vida das pessoas com estas condições crónicas.

A presente monografia tem como objetivo rever a terapêutica convencional da DII e emergentes relacionadas com a microbiota intestinal, utilizadas para o alívio e redução dos sintomas e o retardamento da evolução da doença inflamatória intestinal, e consequente da melhoria da qualidade de vida das pessoas com estas condições de doença crónica.

## 2. DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

### 2.1. Prevalência e incidência

Os estudos epidemiológicos referentes a DII permitem traçar um cenário geral da prevalência e incidência desta doença que a nível global se apresenta geograficamente distinto<sup>9,10</sup>.

Apesar de a incidência ter aumentado nos países ocidentais desde a Segunda Guerra Mundial, tem-se verificado nos últimos anos uma estabilização das taxas de incidência nestes países. Contudo, tem aumentado em áreas de baixa incidência como é o caso da Europa Oriental, Ásia e outras áreas em desenvolvimento. A prevalência parece ser maior em zonas urbanas do que em zonas rurais, assim como em classes socioeconómicas mais altas<sup>9</sup>.

Salienta-se, no entanto, que, em particular na América do Norte, é estimado que a sua prevalência praticamente duplique durante a próxima década<sup>10,11,12</sup>.

A revisão sistemática realizada por Molodecky e colaboradores<sup>13</sup>, publicada em 2012 que incluiu 167 estudos baseados em populações na Europa (dados reportados a um período temporal entre 1930-2008), 52 estudos referentes a Ásia e Médio Oriente (1950-2008), e 27 estudos realizados na América do Norte (1920-2004), evidenciou os valores de incidência e prevalência apresentados na tabela abaixo, de onde se constata que a incidência e prevalência da DII com a especificação para as patologias DC e CU podem variar mediante a área geográfica.

**Tabela 2** Taxas de incidência anuais mais elevadas e taxas de prevalência mais elevadas comunicadas para a doença intestinal inflamatória. Adaptado de<sup>13</sup>

	Incidência anual mais elevada (por 100.000 pessoas-anos)		Valores de prevalência comunicados mais elevados (por 100.000 pessoas)	
	CU	DC	CU	DC
Europa	24.3	12.7	505	322
Ásia/ Médio Oriente	6.3	5.0	114	29
América do Norte	19.2	20.2	249	319
Australásia	11.2	17.4	145	155

De acordo com os valores da tabela 2, verifica-se que na Europa, a DC afeta cerca de 12,7 por 100.000 pessoas/ano, e a CU afeta cerca de 24,3 por 100.000 pessoas/ano. Na América do Norte os valores são cerca de 20,2 por 100.000 pessoas/ano para a CD e 19,2 por 100.000 pessoas/ano para a CU, sendo a média destes valores mais elevados que na Europa. Na Ásia e no Oriente Leste verifica-se uma incidência muito inferior, afetando a CU cerca de 6,3 por 100.000 pessoas/ano e a DC 5,0 por 100.000 pessoas/ano. De referir que nestes

países se verifica uma tendência para o aumento destes valores, que pode ser correlacionada com fatores ambientais, alterações do estilo de vida, desenvolvimento socioeconômico e grau de urbanização<sup>9,13,14</sup>.

Na análise de tendência no tempo, 75% dos estudos sobre DC e 60% dos estudos sobre CU evidenciaram um aumento de incidência que foi estatisticamente significativo ( $p < 0.05$ )<sup>13</sup>.

A nível do Continente Africano existem alguns estudos que mostram uma tendência crescente da incidência da DII, contudo, os dados são insuficientes para o cálculo da incidência global de DII em toda a população africana<sup>14</sup>.

Relativamente a estudos na América do Sul, a incidência da DC atingiu uma média de 1–3 por 100.000 elevando-se a 3–4/100.000 nas áreas urbanas mais desenvolvidas do Brasil<sup>1,15</sup>.

Relativamente à faixa etária, de acordo com a pesquisa realizada por Laranjeira (2015)<sup>16</sup>, alguns estudos apuraram que a DII apresenta um pico de incidência nos jovens adultos, entre os 20 e os 30 anos e a partir dos 60 anos de idade.

Quanto ao género, vários estudos apontam para uma maior incidência da DII no género feminino<sup>16</sup>. Contudo, nas *Guidelines da World Gastroenterology Organisation (WGO)* referentes à DII reportadas ao ano de 2015 é mencionado que “apesar das mulheres padecerem mais de DC do que os homens, na última década as taxas de incidência entre as crianças pequenas foram mais elevadas nos homens do que nas mulheres, e talvez vejamos com o tempo se atinja uma igualação na distribuição por sexo. Já existe predominância masculina para a DC em estudos do leste asiático, e incidência idêntica de acordo com o sexo para a CU”<sup>1</sup>.

## **2.2. Etiopatogenia**

A etiologia da DII ainda não é plenamente conhecida, no entanto, diversos estudos sugerem que a sua natureza é multifatorial coexistindo uma combinação/interação complexa entre suscetibilidade genética, fatores ambientais, microbiológicos e da microbiota intestinal, originando uma resposta imunológica anormal (desregulação da resposta imune inata e adaptativa) bem como, perda da homeostase intestinal e dos mecanismos de tolerância para com a microbiota intestinal normal com compromisso da função da barreira epitelial intestinal<sup>10, 17, 18, 19, 20, 21,22</sup>.

### **2.2.1. Fatores ambientais**

Diversos estudos sugerem que os fatores ambientais são cruciais como desencadeantes da doença tendo, igualmente, presente a contribuição de fatores genéticos para a etiologia da DII e que o mecanismo patogénico da DII surge, provavelmente, em indivíduos geneticamente suscetíveis<sup>16</sup>, associado a um estilo de vida industrializado<sup>5,6,7,10</sup>. De entre estes evidenciamos:

o tabaco, a dieta, alguns fármacos, a apendicectomia e infecções/higiene<sup>10</sup>, como fatores que têm sido associados à DII. Quanto ao tabaco vários estudos apontam para que este constitui um fator de risco importante na DC<sup>24,25</sup>.

Relativamente à dieta os resultados revelam-se inconsistentes, contudo o consumo de alimentos processados, ricos em gorduras saturadas e açúcar parecem estar associados a aumento do risco de DII (verificado somente em pequenos estudos caso-controlo), e dieta rica em fibras está associada a menor risco somente para a DC<sup>10,26,27</sup>.

Quanto à utilização de alguns fármacos, há a evidência de que a ingestão de anticoncepcionais orais (ACO) parece estar associada ao desenvolvimento de DII, particularmente DC<sup>28</sup>. O consumo frequente de anti-inflamatórios não esteróides (AINES), pelo menos 15 dias/mês, parece estar associado a um aumento do risco de DII, contudo a sua utilização esporádica e o consumo de ácido acetilsalicílico não evidenciam essa associação<sup>10,29</sup>. Ainda se salienta que o consumo de estatinas parece ter um efeito protetor no desenvolvimento de DII. A exposição a qualquer estatina está associada a uma diminuição significativa do risco de DII<sup>30</sup>.

Um estudo realizado por Andersson e colaboradores (2001) apontam para que a apendicectomia realizada em doentes em contexto de apendicite aguda não perfurada e perfurada e linfadenite mesentérica está associada a um risco menor de CU<sup>31</sup>. Ao invés, outro estudo realizado pelos mesmos autores em 2003, identificou risco aumentado de DC nos doentes submetidos a apendicectomia prévia, em contexto de apendicite perfurada, apendicite após dor abdominal inespecífica e linfadenite mesentérica<sup>32</sup>.

A hipótese higiénica, é referenciada por alguns autores, os quais sugerem que a diminuição das doenças infecciosas, a vacinação e a melhoria das condições sanitárias da população poderão limitar a capacidade de resposta do sistema imunológico do organismo a corpos estranhos pela menor exposição a microorganismos, com conseqüente aumento da incidência de doenças auto-imunes e doenças inflamatórias crónicas<sup>2,14,33</sup>.

O uso de antibióticos está relacionado com o risco de DII, isto é, está marcadamente aumentado em crianças expostas repetidamente a antibióticos precocemente no seu desenvolvimento, e em adultos após episódios de gastroenterite aguda. Deste modo, a exposição prévia a antibióticos está associada a maior risco de DC (OR 1.74, 95% CI 1.35-2.23) mas sem significância na CU<sup>10, 34,35</sup>.

### 2.2.2. Fatores Genéticos

Diferentes fatores genéticos predisõem à DII, através de diferentes mecanismos inflamatórios. Com o progresso das metodologias de análise genética pelo menos 201 loci já foram identificados, a maioria associados a ambas as formas da doença, indicando mecanismos comuns mas 37 específicos da DC e 27 específicos de CU<sup>2, 22,23</sup>.

“Apesar da discordância no efeito no sistema imunológico, os putativos genes podem ser divididos naqueles que influenciam a imunidade inata, a autofagia, a barreira epitelial, respostas imunes adaptativas, resposta ao stresse oxidativo e atividade antimicrobiana”<sup>10</sup>. De entre os genes mais comuns identificados na etiologia da DII encontram-se:

- O *Nucleotide-binding Oligomerization domain-containing protein 2 (NOD2)*, foi o primeiro gene identificado cuja mutação aumenta a suscetibilidade para a DC; desse modo verificou-se que este gene possui um papel importante na resposta imune inata e regulação do microbioma comensal (codifica o receptor para o murano dipeptídeo bacteriano (MDP) presente nas bactérias gram positivas e negativas), cujo defeito se traduz numa menor *clearance* bacteriana e consequente aumento inflamatório. A sua mutação também se associou a menores níveis de transcrição da IL-10, uma leucina anti-inflamatória que previne auto-danificação pela resposta imune;
- O *Autophagy-related 16 like 1 (ATG16L)*, o *Immunity-related GTPase family M protein (IRGM)* dois genes envolvidos na autofagia, associados à DC;
- O *Interleukin-23 receptor (IL23 R)*, gene codificador de uma subunidade do receptor de citocina pró-inflamatória IL-23, associado a ambas DC e CU<sup>2, 10, 22</sup>.

De Souza sublinha que o risco acrescido que estas mutações aportam, não significa necessariamente que a doença se irá manifestar, todavia quanto mais elevado for o número de mutações, maior o risco de desenvolvimento da doença, particularmente em sujeitos mais novos e com progressão rápida do quadro clínico<sup>2</sup>.

### 2.2.3. Sistema imunológico

A resposta imunológica vem sendo incluída na patogénese da DC e da CU<sup>36</sup>. No trato gastrointestinal estão presentes vários mecanismos do sistema imune inato (células epiteliais intestinais, macrófagos/monócitos, neutrófilos, células dendríticas e *natural killers*) e do sistema imune adaptativo (células T, células B e seus mediadores inflamatórios como as citocinas e quimiocinas) os quais estão aumentados nos doentes com DII, associada a uma diminuição da tolerância às bactérias entéricas comensais<sup>37,38</sup>, e consequentemente, uma desregulação da resposta imune que pode conduzir a uma inflamação intestinal crónica<sup>39</sup>.

Ainda referente a este tópico, modelos experimentais de DII e resultados de estudos estabelecem a relação entre a genética e o sistema imunológico em seres humanos, sugerindo que o defeito primário que leva à DII é uma resposta imunológica inadequada da mucosa aos microrganismos intestinais normais. As alterações genéticas não apenas conferem suscetibilidade aumentada à DII, mas também parecem determinar a natureza e localização da inflamação intestinal<sup>40,41</sup>.

### 2.3. Manifestações Clínicas Intestinais

As manifestações clínicas da DII, de acordo com os três elementos fenotípicos da Classificação de Montreal<sup>43</sup> (idade de início (A), localização (L) e comportamento (B)), variam de acordo com: (A) (idade pediátrica, adulto); (L) localização no trato gastrointestinal (tubo digestivo alto, íleo e cólon e cólon com ou sem atingimento retal, região perianal) e (B) comportamento (estenosante, perfurante, não-estenosante e não-perfurante). Os sinais clínicos mais relevantes da DII incluem diarreia, dor abdominal, febre e passagem de sangue e muco ao nível do reto<sup>42,43,44,45,46</sup>.

#### Colite ulcerosa

Atualmente ainda não existe um *Gold standard* para o diagnóstico da CU. Assim é fundamental, para além da relevância da história clínica do doente, a confirmação por exames complementares de diagnóstico como a colonoscopia e o exame anátomo-patológico, pois a presença de sangue e muco nas fezes pode ser indicativo da CU, todavia, para o diagnóstico ser definitivo, é crucial despistar outras causas de diarreia que possam levar a um diagnóstico errado de CU, sejam elas de origem infecciosa ou não infecciosa<sup>1,5,47</sup>.

A Colite ulcerosa caracteriza-se pelo processo inflamatório da mucosa do intestino grosso envolvendo o reto e podendo estender-se a todo o cólon<sup>5,47</sup>. Através da avaliação dos resultados da colonoscopia pode-se considerar: colite com inflamação leve quando há eritema, congestão vascular e perda do padrão vascular da mucosa do cólon; colite moderada quando existe a perda completa do padrão vascular, sangue aderente à superfície da mucosa e erosões, observando-se um padrão com aspeto granular, e a mucosa bastante friável; colite severa é quando há hemorragia espontânea e ulceração da mucosa<sup>47,48</sup>.

De acordo com diversos autores, atualmente a classificação mais aceite para classificar a CU é a classificação de Montreal (escala que avalia a extensão e severidade da doença). Conforme tabela 3 (Anexo 1) e tabela 4 (Anexo 2), segundo a extensão, os doentes podem ser classificados como tendo proctite ulcerosa (E1), colite ulcerosa esquerda (E2) ou pancolite ou colite ulcerosa extensa (E3). No que diz respeito à severidade, a classificação de Montreal faz

uma adaptação do índice de *Truelove-Witts* e a classificação proposta pelo *American College of Gastroenterology*<sup>4,49</sup>. Deste modo, a CU pode dividir-se em quatro categorias de atividade/ gravidade clínica que apresenta quatro estádios: S0 (remissão); S1 (leve); S2 (moderada) e S3 (severa)<sup>47,48,50</sup>.

## Doença de Crohn

A Doença de *Crohn* (DC) “é uma doença heterogénea com diferentes apresentações e prognósticos” Rebelo e colaboradores (2011) referem que pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal, de características segmentares, dado que algumas partes do tubo digestivo são afetadas e outras não, incidindo mais no íleo terminal e no cego<sup>51</sup>.

Desta forma, de acordo com a sintomatologia da doença intestinal, que pode surgir em diferentes localizações, esta pode receber diferentes designações: ileocolite, jejunoileíte, colite, doença perianal e doença gastroduodenal<sup>6,51,52</sup>.

A classificação de Montreal (atual classificação), para a DC não alterou as categorias inicialmente elencadas na classificação de Viena, no entanto modificou internamente as categorias, ou seja, a categoria (A) que é relativa à idade dos doentes, a localização (L) que se refere aos locais afetados e o padrão evolutivo da doença (B) que se divide em três padrões, relacionados com a agressividade da doença, assim como com a necessidade cirúrgica, conforme Tabela 5 (Anexo 3).

Na Tabela 6 são sintetizadas as manifestações clínicas mais relevantes características para a CU e DC de acordo com os autores consultados<sup>16, 42-52</sup>.

**Tabela 6** – Síntese das manifestações clínicas intestinais características da Colite Ulcerosa e da Doença de Crohn

<b>Manifestações clínicas intestinais da Colite Ulcerosa e da Doença de Crohn</b>	
<b>Colite Ulcerosa</b>	<b>Doença de Crohn</b>
<b>CU grau Leve</b>	<b>DC grau Leve</b>
Sangramento retal Tenesmo Dor abdominal	Perda de peso; astenia; anorexia, Náuseas e vômitos Dor abdominal
<b>CU grau moderado</b>	<b>DC grau moderado</b>
Dor abdominal Febre Anemia moderada	Perda de peso; astenia; anorexia, Náuseas e vômitos Dor abdominal Febre grau moderado
<b>CU severa/fulminante</b>	<b>DC gastroduodenal</b>
Fezes sanguinolentas Febre Anemia Desidratação e alteração eletrolítica.	Náuseas, vômitos, Dor epigástrica ; por vezes, disfagia
<b>Complicações/ Manifestações Clínicas Patológicas mais comuns</b>	
Envolvimento retal; Abscessos da Cripta	Estenoses; Granulomas; Fístulas;

## **2.4. Manifestações clínicas extra-intestinais**

A DII, enquanto doença sistêmica, tem associadas manifestações extra-intestinais (MEI), passíveis de atingir todos os órgãos do corpo<sup>8</sup>.

De acordo com os autores consultados, as MEI estão principalmente relacionadas com a fase ativa da doença e abrangem alterações diversas, das quais destacaremos as mais comuns, nomeadamente articulares, hepatobiliares, oculares, metabólicas ósseas, hematológicas e cutâneas, sendo que outras manifestações relacionadas com o aparelho urinário, respiratório, endócrino, neurológico e cardiovascular poderão, igualmente, ser indicadores de complicações ligadas com a DII<sup>8,16,53,54</sup>.

### **Manifestações Articulares**

A prevalência das MEI articulares varia entre 4 a 23% dos doentes<sup>8</sup> e afetam similarmente ambos os sexos. Os sintomas podem variar desde uma simples artralgia até a uma artrite aguda, cursando com dores e edema ao nível das articulações<sup>55</sup>.

### **Manifestações Hepatobiliares**

As manifestações hepatobiliares comuns na DII, abrangem cerca de 5 a 15% destes doentes<sup>8</sup>, podendo ser imunomediadas ou resultar de efeitos adversos da terapêutica farmacológica instituída; cerca de um terço dos doentes com DII apresenta esteatose hepática<sup>54</sup>.

### **Manifestações Oculares**

Aproximadamente 2 a 12% dos doentes diagnosticados com DII são afetados por manifestações oculares. Estas podem ir desde uma conjuntivite a inflamações mais significativas como episclerite e uveíte<sup>54,55</sup>.

### **Manifestações Metabólicas Ósseas**

Existe um aumento do risco de osteoporose (prevalência de 2 a 30%) e osteopenia (prevalência de 40 a 50%) associado a DII<sup>54</sup>. Nestes doentes, também o risco de fratura se mostra mais elevado<sup>8,54,55</sup>.

### **Manifestações Hematológicas**

Devido ao facto de cerca de um terço dos doentes com DII apresentar níveis baixos de hemoglobina, a anemia é uma MEI frequente na DII<sup>53,54</sup>. Outros fatores suscetíveis de provocar este estado anémico passam pela má absorção de ferro, de vitamina B12 e de folatos. Por outro lado, a utilização de fármacos imunossupressores, comumente utilizados na terapêutica destes doentes podem causar quadros de mielossupressão, adjuvantes ao aparecimento de anemia<sup>54</sup>.

## Manifestações Cutâneas

A incidência de manifestações cutâneas varia entre 2 a 34%. Estas podem dividir-se em granulomatosas e reativas<sup>8</sup>. As lesões cutâneas granulomatosas apresentam as mesmas características histológicas da DII e incluem úlceras e fístulas perianais. As manifestações reativas da pele incluem alterações como eritema nodoso, pioderma gangrenoso e síndrome de Sweet<sup>54</sup>.

## 3. TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA CONVENCIONAL ATUAL

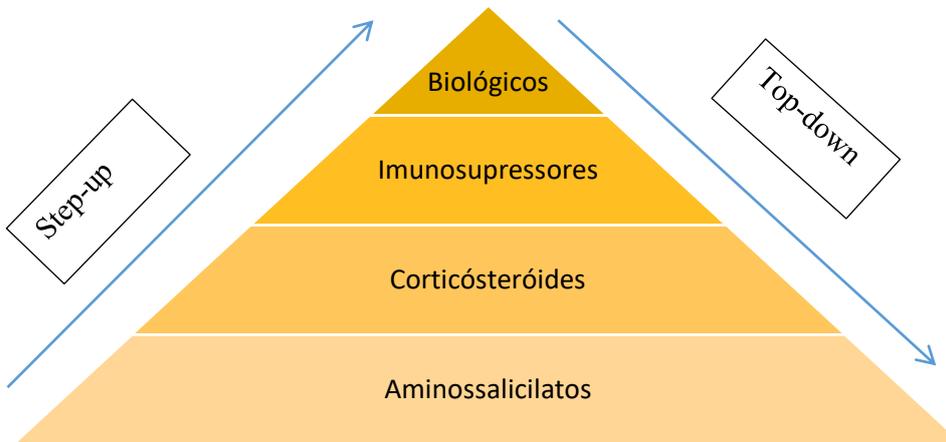
Atualmente ainda não há cura para a DII, deste modo os objetivos terapêuticos vão no sentido de “controlar os sintomas, com indução da remissão e sua manutenção, reduzindo as complicações e evitando a cirurgia”<sup>56</sup>.

Nesta linha de pensamento, julga-se que monitorizar a redução da lesão na mucosa do trato GI, para além da redução dos sintomas, correlaciona-se com melhores resultados a longo prazo. Desta forma, é necessário selecionar as intervenções terapêuticas mais eficazes em cada fase da doença<sup>57</sup>. A terapêutica atual da DII engloba o tratamento farmacológico, nutricional e cirúrgico. As *guidelines* atuais têm em conta vários fatores como o local, extensão e o grau de severidade da doença, frequência das recaídas, presença de manifestações extra-intestinais, bem como da sua associação com complicações, e do estado clínico geral do doente. Desta forma, as terapêuticas são individualizadas de acordo com o balanço entre a eficácia e os efeitos secundários causados pelo fármaco utilizado, a resposta sintomática e a tolerância do doente à medicação<sup>58,59, 60,61,62</sup>.

No contexto deste capítulo abordar-se-á somente o tratamento farmacológico. Para atingir os objetivos acima mencionados, são utilizados fármacos de diversas classes farmacológicas, nomeadamente, tendo como referência a pirâmide terapêutica, os aminossalicilatos, seguindo-se os corticosteroides, imunossuppressores e, por fim, nos fármacos biológicos<sup>63,64,65</sup> (Fig. 6). A estratégia terapêutica habitual na abordagem clínica da DII denomina-se de “set-up”. Genericamente esta estratégia defende a utilização de fármacos menos eficazes, mas que apresentam um melhor perfil de segurança, como os aminossalicilatos e os antibióticos, como terapia de primeira linha, e só se recomenda a utilização de fármacos com eficácia mais elevada, mas com possíveis efeitos adversos mais graves, se os primeiros não forem eficazes na indução e na manutenção da remissão<sup>63,64,65</sup>.

Nos últimos anos surgiu uma nova estratégia terapêutica que defende a utilização dos fármacos biológicos e dos imunomoduladores como primeira linha no tratamento da DII,

denominada de estratégia “top-down”. Esta tem como alvo, doentes nos quais se prevê um desenvolvimento da doença mais complicado, evitando-se assim a utilização desnecessária de corticosteróides. A figura 2, representa a pirâmide terapêutica e evidencia também as duas estratégias terapêuticas “step-up” e “top-down” na DII.



**Figura 2.** Pirâmide Terapêutica. Esquema de tratamento atual da DII, “set-up” e “top down”. (Adaptado de<sup>65</sup>)

### 3.1. Aminossalicilatos

Os aminossalicilatos (ASA) são fármacos derivados do ácido 5-amino-salicílico (5-ASA), utilizados como terapêutica de primeira linha na Colite Ulcerosa e na Doença de Crohn de grau leve a moderado.

A sua ação provém da inibição da quimiotaxia dos macrófagos e do aumento da proliferação de células epiteliais intestinais, que ocorre devido à inibição do TNF-alfa e à sub-regulação das vias de sinalização da *Mitogen Activated Protein Kinases* (MAP-K) e da produção de radicais livres e oxidantes, bem como inibição da via da lipoxigenase e do fator nuclear kappa B<sup>69,70</sup>. Além disso, também exercem o seu efeito na DII através da ativação do *peroxisome proliferator-activated receptor-gamma* (PPAR-  $\gamma$ ) gamma, um fator importante na regulação da doença uma vez que antagoniza importantes moléculas inflamatórias<sup>68</sup>.

Estes fármacos exercem efeitos terapêuticos a nível tópico, no lúmen intestinal, estando disponíveis diversas formulações orais, enemas e supositórios, desenvolvidas para possibilitar uma melhor distribuição do fármaco em locais de ação específicos. Para esse efeito, existem formulações de libertação lenta, de libertação retardada pH-dependentes, e pro-fármacos “azo-bound”<sup>67</sup>.

Dentro dos aminossalicilatos os principais usualmente prescritos na DII são a messalazina, sulfassalazina, olsalazina e a balsalazina, sendo a messalazina o ASA de eleição<sup>69,70</sup>. Estes

compostos são utilizados habitualmente como primeira linha no tratamento da CU, tanto na indução como na manutenção da remissão da doença.

Estes fármacos são muitas vezes prescritos em combinação com corticosteróides para induzir a remissão em doentes com DII<sup>66</sup>.

A *sulfassalazina* é constituída por uma molécula da 5-ASA ligada a uma *sulfapiridina* por uma ligação azotada. Esta ligação impede que o fármaco seja absorvido no estômago ou intestino delgado, sendo somente clivada por bactérias do cólon<sup>66</sup>. Apesar da *sulfassalazina* ser eficaz na manutenção da remissão na CU, tem sido substituída por compostos 5-ASA mais recentes, devido a uma menor incidência de efeitos secundários nestes últimos, comparativamente à *sulfassalazina*<sup>69</sup>. No entanto, a *sulfassalazina* demonstra ser eficaz no tratamento de sintomas extraintestinais articulares, devendo ser considerada no tratamento de pacientes com DII e artrite associada<sup>70</sup>.

A *messalazina* está disponível atualmente em formulações orais e retais para o tratamento e como terapia de manutenção da CU ativa leve a moderada<sup>71</sup>. No entanto, a eficácia deste fármaco no tratamento da DC ativa é baixa, comparativamente aos corticosteroides, ao budesonido e ao placebo, segundo resultados de uma meta-análise da Cochrane por Lim, Wang MacDonald, e Hanauer<sup>72</sup>.

A *olsalazina* e a *balsalazina* são consideradas pro-fármacos, com a mesma ligação azotada que a *sulfassalazina*, no entanto a *sulfapiridina* é substituída por outro 5-ASA (*olsalazina*) ou por um composto inerte (*balsalazina*). Estes compostos atuam nos mesmos locais que a *sulfassalazina*, sendo eficazes na indução e manutenção da remissão da CU. Além disso são também eficazes na indução da remissão da DC, no entanto, são necessárias doses mais elevadas que no tratamento da CU<sup>66</sup>.

Os ASA são habitualmente seguros e bem tolerados pelos doentes, contudo, é comum a presença de diversos efeitos secundários. Os mais frequentemente descritos são: diarreia, náuseas e vômitos, cefaleias, dor abdominal, fadiga, mialgias e artralguas, fraqueza e alterações hepáticas<sup>73</sup>. Quanto à via de administração, tanto a terapêutica oral como a retal são eficazes, sendo essa eficácia aumentada quando há uma combinação de ambas as terapêuticas<sup>74</sup>.

### 3.2 Corticosteróides

Nas situações clínicas agudas exacerbadas da DII, os corticosteróides representam uma das melhores opções terapêuticas disponíveis. Estes suprimem a inflamação através do bloqueio das manifestações precoces, como a permeabilidade vascular aumentada, a vasodilatação e a infiltração de neutrófilos, e das consequências tardias da mesma, como a ativação dos fibroblastos, proliferação vascular e deposição do colagénio. A estas ações acrescem ainda,

efeitos na resposta imunológica, influenciando a resposta dos linfócitos T aos antígenos, regulando negativamente a produção de citocinas inflamatórias e interferindo na produção do fator nuclear kappa B<sup>75</sup>.

Os corticosteróides mais prescritos são a *prednisolona*, *metilprednisolona* e a *budesonida*. Estes podem ser administrados oralmente, na forma de enemas ou sistemicamente, isolados ou em associação com outros fármacos. Estes são largamente utilizados para induzir a remissão tanto na DC como na CU, alcançando-se resultados positivos em poucos dias, além de que têm um custo baixo e são de fácil acesso. Contudo, o seu uso prolongado leva a um aumento da ocorrência de efeitos secundários, tais como: acne, osteoporose, síndrome metabólica, doença cardiovascular, infeções, osteonecrose e cataratas<sup>76</sup>.

Apesar da sua eficácia na fase ativa da doença, os corticosteróides não são utilizados como tratamento de manutenção. Um terço dos doentes submetidos a corticosteróides não responde à terapêutica, como tal é necessário um tratamento alternativo com um fármaco biológico ou uma ciclosporina. Além disso, uma vez que esta terapêutica pode originar efeitos adversos variados, é necessário que existam outras opções com atividade sistémica reduzida<sup>71</sup>.

### 3.3. Imunossupressores

Os imunossupressores são fármacos que atuam através da inibição da proliferação e ativação dos linfócitos, diminuindo assim a resposta inflamatória<sup>71</sup>. Os mais utilizados na DII são: *azatioprina*, *6-mercaptopurina*, *metotrexato*, *ciclosporina A* e *tacrolimus*. Estes modificadores imunológicos são utilizados como terapia de manutenção em doentes com DII em situação de intolerância ou falta de resposta aos aminossalicilatos, antibióticos ou corticosteróides ou cirurgia; em doentes com DII severa, em doentes com DII perianal que não responde a antibióticos; em doentes dependentes ou resistentes à ação dos corticosteróides, e como tratamento de primeira linha em doentes que apresentem fístulas.

A *azatioprina* é um pro-fármaco que é convertido em *6-mercaptopurina*. Da sua metabolização resulta, entre outros, o *metabolito 6-tioguanina*, sendo este o responsável pela eficácia terapêutica e pelos efeitos secundários da *azatioprina*<sup>71</sup>. Tanto esta como a *6-mercaptopurina* são eficazes na indução e na manutenção da remissão na DC e na CU. No entanto, têm um início de ação lento (3 a 6 meses para máximo efeito) pelo que, numa fase inicial, são combinados com outro fármaco que tenha um início de ação mais rápido, como os corticóides<sup>78</sup>. Estão descritos como efeitos secundários cefaleias, náuseas, vômitos, diarreia e mal-estar. Decorrentes da sua utilização, podem também ocorrer outras complicações mais graves como pancreatite e mielossupressão<sup>77</sup>.

O *metotrexato* tem um início de ação mais rápido que as *tiopurinas*, sendo mais eficaz quando administrado semanalmente na forma injectável<sup>77</sup>. Este é utilizado na indução e manutenção da remissão na DC nos doentes que são intolerantes ou que não respondem à terapêutica com *azatioprina* ou *6-mercaptopurina*<sup>79</sup>. Embora seja normalmente bem tolerado, os seus efeitos secundários mais comuns incluem náuseas, estomatite, diarreia, perda de cabelo, leucopenia, fibrose hepática e até possibilidade de pneumonite intersticial<sup>80</sup>.

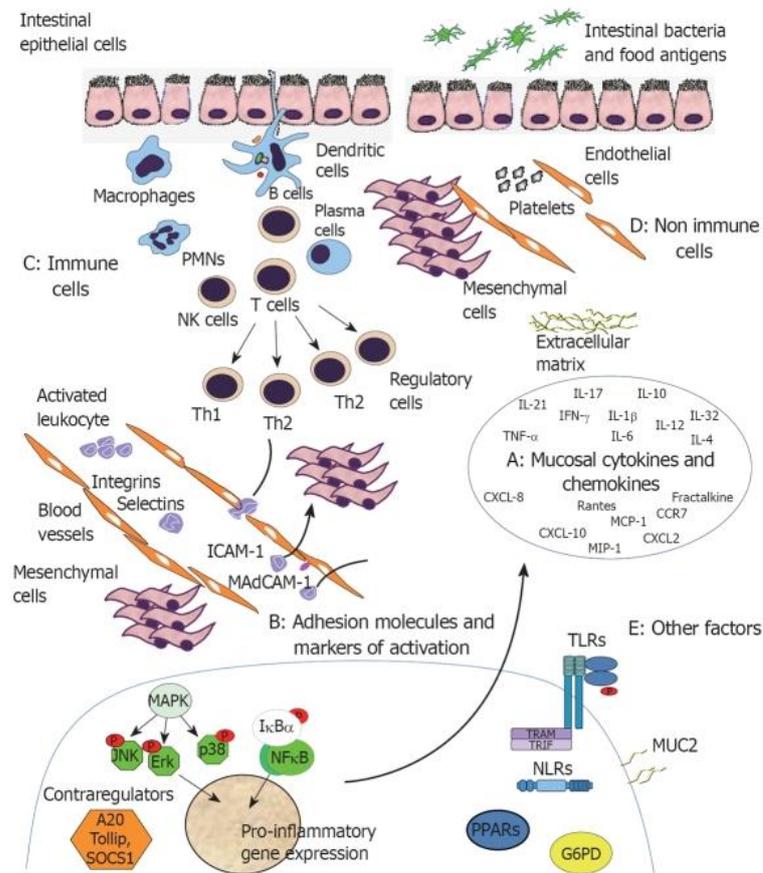
O *tacrolimus* é um inibidor da calcineurina usado habitualmente em doentes com DC fistulizante ou com CU refratária<sup>81</sup>. Habitualmente é bem tolerado, no entanto necessita de estudos acerca da sua eficácia e segurança a longo-prazo<sup>82</sup>. Os seus efeitos secundários, como a nefrotoxicidade, são dose-dependente mas reversíveis com a redução da dose ou com a cessação da terapêutica<sup>81</sup>.

A *ciclosporina* é o imunossupressor preponderante utilizado em doentes com CU que apresenta graves episódios ativos da doença e que não respondem ao tratamento convencional. A terapêutica com *ciclosporina* intravenosa ajuda a evitar a colectomia em muitos doentes com CU severa<sup>83</sup>. Os seus efeitos secundários são semelhantes aos do *tacrolimus* nomeadamente: diminuição da função renal, hepatite, aumento do risco de infeções, diabetes, hipercolesterolemia, cefaleias e hipertensão<sup>77</sup>.

### 3.4. Fármacos Biológicos

Apesar da etiologia da DII não estar devidamente elucidada, diversos estudos sugerem a ocorrência de uma disfunção da imunidade da mucosa intestinal, implicada na fisiopatologia desta doença complexa. Em situação normal da mucosa intestinal, os mecanismos inflamatórios, regulados pela produção de citocinas pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), interleucina (IL) 1, IL-6, IL-12, IL-23) e citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-10, IL-11) estão em homeostasia. Na DII este mecanismo encontra-se desregulado, devido à produção excessiva de citocinas inflamatórias que, em conjunto com as células imunológicas inatas, estimulam as células *T-helper* (Th) a diferenciar-se em células Th1 e células T produtoras de IL-17. Acresce ainda que, as citocinas vão induzir a expressão de recetores de moléculas de adesão nas células endoteliais que, conjuntamente com quimiocinas, vão iniciar a migração leucocitária para os locais de inflamação. Estes leucócitos, em conjunto com as citocinas, vão concorrer para a manutenção da resposta inflamatória descontrolada, resultando em alterações tecidulares como as encontradas na DII<sup>84,85,86</sup>.

O avanço no conhecimento destes mecanismos e das moléculas implicadas na inflamação permitiu desenvolver os fármacos biológicos, que se definem como anticorpos monoclonais com uma atuação seletiva nas moléculas envolvidas na cascata inflamatória, possibilitando um bloqueio imunológico dirigido para o problema, evitando assim a imunossupressão generalizada Figura 3.



**Figura 3 – Biomarcadores da mucosa intestinal envolvidos na DII e alvos terapêuticos dos fármacos biológicos**, adaptado de <sup>86</sup>.

A Figura 3 retrata os biomarcadores envolvidos na DII e os principais alvos terapêuticos dos biológicos (citocinas pró-inflamatórias, os seus recetores e as moléculas de adesão). Biomarcadores da mucosa na doença inflamatória intestinal (DII). Com base nos dados disponíveis da patogénese da DII, existem cinco categorias principais de biomarcadores da mucosa que podem ser avaliadas como preditores da gravidade da doença e também da resposta à terapia. A: Citocinas e quimiocinas mucosas [fator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$ , interleucina (IL) -6, CXCL-2, etc.]; B: moléculas de adesão (MadCAM, ICAM-1, etc.) e marcadores intracelulares de ativação [proteína cinase ativada por mitógeno (MAPK), fator nuclear (NF)- $\kappa$ B, A20, etc.]; C: Células imunológicas (células dendríticas, monócitos, macrófagos, linfócitos, NK, plasmócitos, etc.); D: Células não imunes (células endoteliais, células mesenquimais, plaquetas, etc.); E: Outros fatores [receptores toll-like (TLRs), NLRs, mucina (MUC), G6PD, etc.].

Os fármacos biológicos mais utilizados incluem os inibidores do TNF- $\alpha$  (Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab pegol) - cujas vantagens se apresentam na tabela 7, os inibidores das interleucinas (Ustekinumab) e os antagonistas das integrinas (Vedolizumab, Natalizumab)<sup>87-95</sup>.

**Tabela 7 - Vantagens dos agentes biológicos anti-TNF- $\alpha$  na DII**, adaptado de<sup>89, 92</sup>

• Início de ação rápido;
• Diminuição da necessidade de cirurgia e do número de hospitalizações;
• Aumento da QV e da produtividade no trabalho;
• Indução da remissão sem necessidade de corticosteróides;
• Maior remissão clínica;
• Cicatrização da mucosa (normalização endoscópica e histológica da mucosa).

Na atualidade existem 4 fármacos biológicos aprovados pela FDA, conforme tabela 8, os agentes anti-TNF- $\alpha$  *infliximab*, *adalimumab* e *certolizumab pegol*, e o anticorpo monoclonal (Acm) *Natalizumab*. A *European Medicines Agency* relativamente aos fármacos biológicos *Cimzia*<sup>96</sup> e do *Natalizumab*<sup>97</sup> rejeitou a sua comercialização.

**Tabela 8 - Inibidores do TNF- $\alpha$  aprovados para a DII**, adaptado de<sup>87-94</sup>

Inibidores do TNF- $\alpha$	Indicações Terapêuticas	Aprova a sua utilização
Infliximab	DII moderada a grave e DC fistulizante em doentes que apresentaram uma resposta inadequada ou são intolerantes à terapêutica não biológica. Pode ser utilizado a partir dos 6 anos.	EMA e FDA
Adalimumab	DII moderada a grave, em doentes que apresentaram uma resposta inadequada ou são intolerantes à terapêutica não biológica. Pode ser utilizado a partir dos 6 anos	EMA e FDA
Golimumab	CU moderada a grave, em doentes que apresentaram uma resposta inadequada ou são intolerantes à terapêutica não biológica.	EMA e FDA
Certolizumab pegol	DC moderada a grave, em doentes que apresentaram uma resposta inadequada ou são intolerantes à terapêutica não biológica.	FDA

De acordo com a norma nº 068/2011 da Direção Geral de Saúde referente a Terapêutica Biológica da Doença Inflamatória do Intestino do Adulto, “na Europa em geral e em Portugal, em particular, estão autorizados dois tipos de anticorpo anti-TNF na doença Inflamatória Intestinal: (1) o *Infliximab*, anticorpo monoclonal IgG1, quimérico, de administração intravenosa, administrado às 0,2 e 6 semanas para impregnação e de 8-8 semanas para manutenção, na dose de 5 mg/Kg; (2) o *Adalimumab*, anticorpo monoclonal IgG1, completamente humano, de administração sub-cutânea, administrado em fase de impregnação nas doses de 160, 80 e 40 mg de 2-2 semanas e, posteriormente, de 40 mg de 2-2 semanas para manutenção”<sup>98</sup>.

## 4. TERAPÊUTICA COADJUVANTE NO CONTEXTO DA MICROBIOTA INTESTINAL

### 4.1. Manipulação terapêutica da microbiota intestinal

Na atualidade, a importância da microbiota tem vindo a ser reconhecida, bem como a sua ligação com diversas doenças, nomeadamente a doença inflamatória intestinal.

Em consequência do estudo do metabolismo, sinalização e interações imunológicas entre a microbiota intestinal e o hospedeiro e o modo como essas interações regulam outros órgãos e as funções intestinais, surgiu o conceito de manipulação terapêutica da microbiota intestinal, de onde, estão a ser desenvolvidas novas estratégias terapêuticas.

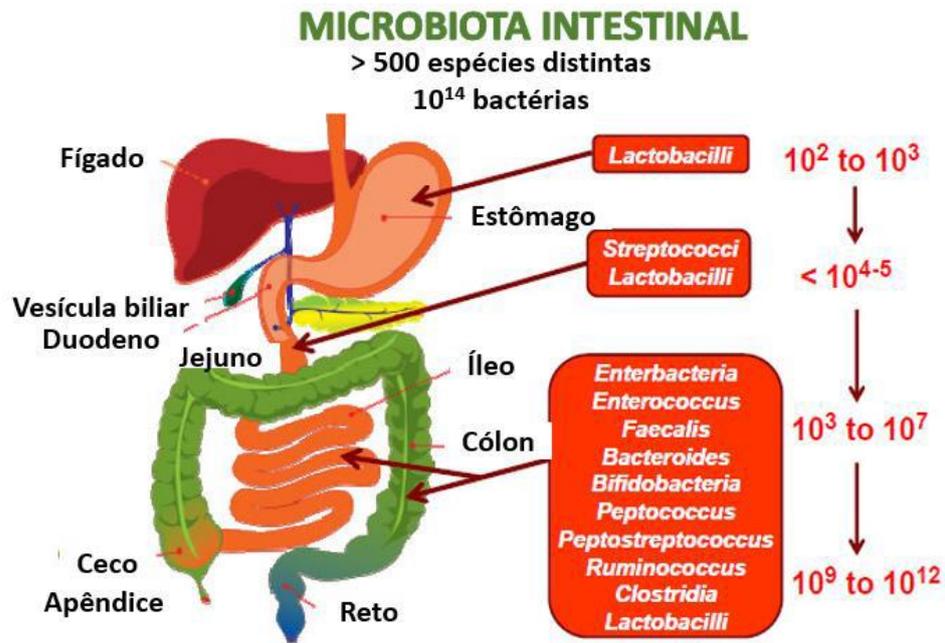
#### **Microbiota**

O corpo humano é colonizado por uma grande quantidade de microorganismos (bactérias, fungos, arqueobactérias, vírus e protozoários), sendo que a sua maioria se localiza no trato gastrointestinal (TGI). A designação de microbiota intestinal é o nome dado à população de microrganismos que habita o intestino<sup>99,100</sup>.

A microbiota intestinal inclui dezenas de biliões de microrganismos, abrangendo, pelo menos 1000 espécies diferentes de bactérias conhecidas com mais de 3 milhões de genes (150 vezes mais do que os genes humanos), com predomínio dos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes*. Podendo, no total, pesar até 2 kg. A microbiota é uma comunidade dinâmica, sujeita a mudanças conjuntas ao longo do ciclo vital do hospedeiro<sup>101</sup>, tem funções específicas, nomeadamente, na proteção contra os agentes patogénicos, no metabolismo dos nutrientes, dos xenobióticos e dos fármacos, na imunoregulação e na manutenção da integridade da barreira intestinal.

Um terço da microbiota intestinal humana é análoga na maioria das pessoas, enquanto dois terços são específicos para cada um indivíduo. Nos adultos saudáveis, as bactérias que constituem a microbiota intestinal são essencialmente anaeróbios obrigatórios, que superam os anaeróbios facultativos e os aeróbios em 100 vezes, e que não sobrevivem mais do que alguns minutos na presença de oxigénio, sendo a sua cultura difícil<sup>99-102</sup>.

A composição microbiana do TGI altera-se ao longo do mesmo, variando desde a baixa diversidade e baixo número de microorganismos no estômago até uma ampla diversidade e elevado número de células microbianas no intestino<sup>102,103</sup>. Deste modo, o número de células bacterianas presente no intestino dos mamíferos mostra um contínuo que vai desde as  $10^2$  a  $10^3$  bactérias por grama de estômago e duodeno até  $10^4$  a  $10^7$  de bactérias por grama de jejuno e íleo e culmina com  $10^9$  a  $10^{12}$  de células por grama de cólon<sup>104</sup> (Figura 4).



**Figura 4.** Perfil típico de distribuição bacteriana ao longo do TGI. (Adaptado de <sup>104</sup>, fonte de figura com tradução <sup>105</sup>)

A composição da microbiota sofre variação ao longo do diâmetro do TGI. O epitélio intestinal é separado do lúmen por uma camada mucosa complexa e espessa, sendo que a microbiota do lúmen intestinal difere expressivamente da microbiota associada e ancorada à camada mucosa <sup>106</sup>.

Deste modo, parece lógico que as espécies bacterianas da superfície da mucosa, estando mais próximas fisicamente do epitélio intestinal, participem em interações com o sistema imunológico do hospedeiro, enquanto a população do lúmen deverá ser mais relevante para interações metabólicas com a alimentação, produtos da digestão e obtenção de energia. Este é um aspeto muito pertinente, uma vez que muitos estudos da microbiota intestinal utilizam apenas material fecal para conhecimento do perfil microbiano, e poderão não retratar adequadamente a totalidade de microorganismos viáveis que colonizam o intestino, devido à relativa inacessibilidade das populações bacterianas junto das mucosas no cólon e, especialmente, no intestino delgado <sup>103</sup>.

Apesar da possível relação microbiota intestinal e DII ainda não estar devidamente evidenciada, estudos <sup>107,108</sup> mais recentes têm proposto que alterações patológicas na microbiota intestinal podem predeterminar para uma resposta imunitária alterada em indivíduos com predisposição, levando ao desenvolvimento de uma inflamação crónica intestinal, como é o caso da disbiose intestinal que é frequentemente observada em indivíduos com DC e CU onde ocorre a consequente perda da microbiota intestinal ou

ganho potencial de patobiontes, isto é, microrganismos que só se tornam patogênicos em condições específicas em indivíduos suscetíveis<sup>107,108</sup>. Nesta linha de pensamento, diversos estudos defendem que as perturbações da microbiota intestinal, são um fator essencial para exacerbar a inflamação, em vez de serem uma consequência da inflamação crônica<sup>109</sup>.

As terapêuticas que têm vindo a ser estudadas incluem a suplementação com probióticos, uso de prebióticos e reconstituição da população bacteriana utilizando transplante da microbiota fecal (TMF), que abordaremos sumariamente de seguida,<sup>107,110-114</sup>.

#### 4.1.1 Probióticos

De acordo com a Organização Mundial de Gastroenterologia (OMG) o termo probiótico foi introduzido pela primeira vez em 1965 por Lilly e Stillwell, tendo estes autores definido a diferença entre probiótico e antibiótico, como aquele fator de origem microbiológico que estimula o crescimento de outros organismos”. A Organização Mundial de Gastroenterologia, de acordo com as definições utilizadas pelas associações científicas para prebióticos e probióticos, definiu probióticos como “microorganismos vivos que, quando administrados em quantidades apropriadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro”, quer em termos de atividade metabólica quer de imunoregulação, conduzindo a efeitos favoráveis para o hospedeiro devido à sua capacidade de sobreviver aos movimentos peristálticos<sup>115</sup>.

Estes microorganismos podem alterar a diversidade microbiana por inibição competitiva de outras bactérias, aumentar a função da barreira da mucosa através da produção de ácidos gordos de cadeia curta (AGCC), interagir com a mucosa intestinal estimulando uma resposta anti-inflamatória, e alterar a regulação do sistema imunológico através da estimulação da secreção da imunoglobulina IgA ou da redução na produção de TNF- $\alpha$ <sup>113,116</sup>.

Os microrganismos mais estudados e vulgarmente utilizados são o *Lactobacillus spp.* e o *Bifidobacterium spp.*, que apesar do seu mecanismo de ação não estar devidamente clarificado, parece ser mais vasto do que apenas modular a microbiota intestinal, existindo evidência de que poderá ser multifatorial e específico de cada espécie<sup>119</sup>. Todavia, de acordo com vários estudos, é possível que os probióticos atuem através da inibição da colonização e adesão de bactérias patogênicas aos enterócitos, aumento da secreção de defensinas, e diminuição da síntese de citocinas pró-inflamatórias, entre outros<sup>119, 120, 121</sup>.

No que diz respeito à utilização de probióticos como terapêutica de certas patologias, ainda existem diversas questões relativas ao seu uso nas doenças gastrointestinais que permanecem sem resposta, como doses ótimas, duração de tratamento, efeitos imunológicos e fisiológicos concretos e segurança<sup>115, 121</sup>. Para além disso, o reconhecimento da disfunção da microbiota intestinal na DII tem levado a uma maior preocupação no desenvolvimento de probióticos como terapêutica desta doença<sup>115, 122</sup>. Deste modo, diferentes estudos têm avaliado o uso de

probióticos na indução e manutenção da remissão da DII. Porém, os probióticos não demonstraram eficácia no tratamento da DC<sup>107</sup>. No caso da CU ativa leve a moderada, estirpes específicas de probióticos têm demonstrado que poderão ter um papel importante, como é o caso da preparação liofilizada VSL#3, que inclui 8 espécies bacterianas distintas: *Lactobacillus acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *B. infantis* e *B. longum*, conforme resultados apresentados na Tabela 9 (Anexo 4)<sup>121,122</sup>. O mecanismo de ação deste probiótico ainda não está totalmente clarificado, mas pensa-se que leva a um aumento das células T reguladoras no intestino<sup>118</sup>.

De acordo com a Organização Mundial de Gastroenterologia alguns probióticos mostraram ser seguros e tão eficazes quanto a terapia convencional para melhorar as taxas de resposta e remissão na CU de leve a moderadamente ativa em crianças e adultos. Já os estudos de utilização de probióticos na DC não demonstraram evidência de que os probióticos sejam benéficos para a manutenção da remissão na DC<sup>115</sup>.

#### 4.1.2. Prebióticos

De acordo com a WGO<sup>115</sup> o conceito de prebióticos “foi proposto inicialmente por Gibson e Roberfroid em 1995”. Os prebióticos são compostos capazes de alterar de modo benéfico a microbiota do hospedeiro, por estimularem seletivamente o crescimento e atividade de certos microrganismos no cólon<sup>123</sup>. Os prebióticos são substâncias alimentares não digeríveis pelo hospedeiro e que beneficiam a saúde do indivíduo graças a seu efeito positivo sobre os microrganismos benéficos autóctones. Os prebióticos incluem os frutose-oligossacarídeos (FOS), os galacto-oligossacarídeos (GOS), lactulose e oligossacarídeos de leite materno. Estas substâncias são frequentemente incluídas em formulações simbióticas contendo bactérias probióticas que promovem o rápido crescimento no ambiente intestinal<sup>124</sup>. Ainda segundo a WGO, “a administração ou uso de prebióticos ou probióticos visa influenciar benéficamente o ambiente intestinal dominado por trilhões de micróbios comensais. Tanto probióticos como prebióticos demonstram ter efeitos favoráveis que vão além do intestino”<sup>115</sup>.

A maioria dos prebióticos atua especificamente no crescimento de *Lactobacillus* spp. e *Bifidobacterium* spp.<sup>122</sup>

Estudos realizados em animais e em humanos têm demonstrado que a inulina e outros frutose-oligossacarídeos promovem o crescimento de *Bifidobacterium* spp. e *Lactobacillus* spp.<sup>107</sup>. De acordo com estas evidências, um outro estudo assinalou que através do aumento de *Bifidobacterium* spp. causado pelos GOS, poderia haver uma melhoria dos sintomas da DII em doentes com esta patologia<sup>125</sup>.

### 4.1.3. Transplante da microbiota fecal

O transplante de microbiota fecal consiste na transferência de material fecal de um dador saudável para um dador alvo, que apresenta uma microbiota intestinal alterada, com o objetivo de aumentar a diversidade de todo o microbiota intestinal, e de restabelecer a eubiose, isto é, a sua eficácia baseia-se principalmente na restauração da diversidade filogenética e microbiota bacteriana, restaurar o equilíbrio no metabolismo e estimular a resposta imunológica celular e humoral da mucosa intestinal para ficar em similitude com a microbiota intestinal de um indivíduo saudável<sup>126-129</sup>.

O transplante de microbiota fecal tem sido utilizado para tratar infeções recorrentes e refratárias especificamente a *infeção por Clostridium difficile*, isto é, em doentes com pelo menos 3 episódios de infeção. Deste modo, restaurando a população bacteriana normal, haverá uma maior competição para nutrientes e inibição do crescimento de *C. difficile* e poderá também haver uma regulação do sistema imunológico e alterações nos ácidos biliares que alterem o ciclo de vida do microrganismo<sup>129-131</sup>.

Quanto à DII, uma revisão sistemática descreveu 18 estudos (122 doentes) que usaram o transplante de microbiota fecal em doentes com DII, tendo sido verificado uma taxa de remissão total de 36.2%, com uma resposta de 22% na análise realizada a doentes com CU e resposta de 60.5% a doentes com DC<sup>132</sup>.

Estas respostas menos robustas em doentes com DII vs. doentes com infeção por *C. difficile* podem ser explicadas pela existência de outros fatores que contribuem para as exacerbações da DII, para além da microbiota, como a inflamação e função de barreira da mucosa. São numerosos os fatores que contribuem para a disbiose observada na DII, comprometendo também a integridade da mucosa e inflamação, como a genética e fatores externos (dieta, tabagismo, infeções, stress, cirurgias, entre outros). Neste sentido, deve-se ter em consideração que o transplante de microbiota fecal é um tratamento focado na reconstituição da microbiota intestinal, mas os seus efeitos no sistema imunológico e integridade da mucosa são menos claros<sup>128,133</sup>.

### 4.1.4 Nutrição exclusivamente entérica

Dos estudos consultados constatou-se que esta intervenção é referida como terapêutica de primeira linha pelas *European and North American Societies of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and the European Crohn's and Colitis Organisation* nos doentes pediátricos com doença de Crohn, com uma taxa de remissão de até 80%<sup>134</sup>. Um estudo realizado por Lionetti e colaboradores em 2005<sup>135</sup> já apontava para o facto de que a natureza e o baixo conteúdo de resíduos e potencial prebiótico justificavam os resultados obtidos

como reguladores da microbiota intestinal. Curiosamente, existem outros resultados paradoxais no sentido em que este tipo de dieta elimina os substratos para as bactérias presentes no lúmen intestinal, provocando uma diminuição de bactérias. Com estes estudos, surge a oportunidade de identificar as bactérias/organismos patogénicas(os) como alvos de terapia microbiana direcionada que se pode traduzir em remissão a longo prazo<sup>136-139</sup>.

## **4.2. Regulação da microbiota intestinal - novas estratégias de terapêutica coadjuvante**

A microbiota intestinal humana, tem um grande impacto na condição de saúde do ser humano, e a terapêutica de regulação da microbiota intestinal é uma estratégia nova e bem fundamentada na gestão de muitas doenças, incluindo a DII.

Evidências científicas que suportam as terapêuticas coadjuvantes, relacionadas com disbiose intestinal entre doentes com DII ou outras doenças, têm aumentado significativamente nos últimos anos. As investigações científicas mais recentes obtiveram resultados promissores no tratamento destas doenças.

Novas estratégias terapêuticas coadjuvantes, revelam-se promissoras na DII, com destaque na área da regulação da microbiota intestinal, conforme elencadas na Figura 5, nomeadamente: 1) produção de bio-organismos produtores de nutracêuticos; 2) estirpes de probióticos geneticamente alterados e o uso de compostos dietéticos para controlar a ativação e a biossegurança; 3) Encapsulamento de medicamentos ou nutracêuticos biodisponíveis acionados por microbioma para transporte específico e progressivo; 4) transplante de microbiota fecal à base de fezes “artificiais”; 5) Administração de bacteriófagos para eliminação precisa de microorganismos específicos para modificar populações microbianas. Enquanto a maioria destas estratégias estão atualmente ainda em fase experimental e de descoberta, mas oferecem perspectivas promissoras na gestão futura de doentes com DII<sup>140-143</sup>. Abordaremos de seguida, de forma resumida, alguns dos resultados do estado de arte sobre os cinco grupos major mencionados acima, e com base no esquema da Figura 5, no que diz respeito à terapêutica de regulação da microbiota intestinal, reforçando com mais exemplos entre o que já é realizado na terapêutica coadjuvante referenciada ao longo do subcapítulo 4.1. e as perspectivas relativas à dita nova geração de terapêutica coadjuvante da MCA neste contexto<sup>140, 144</sup>.

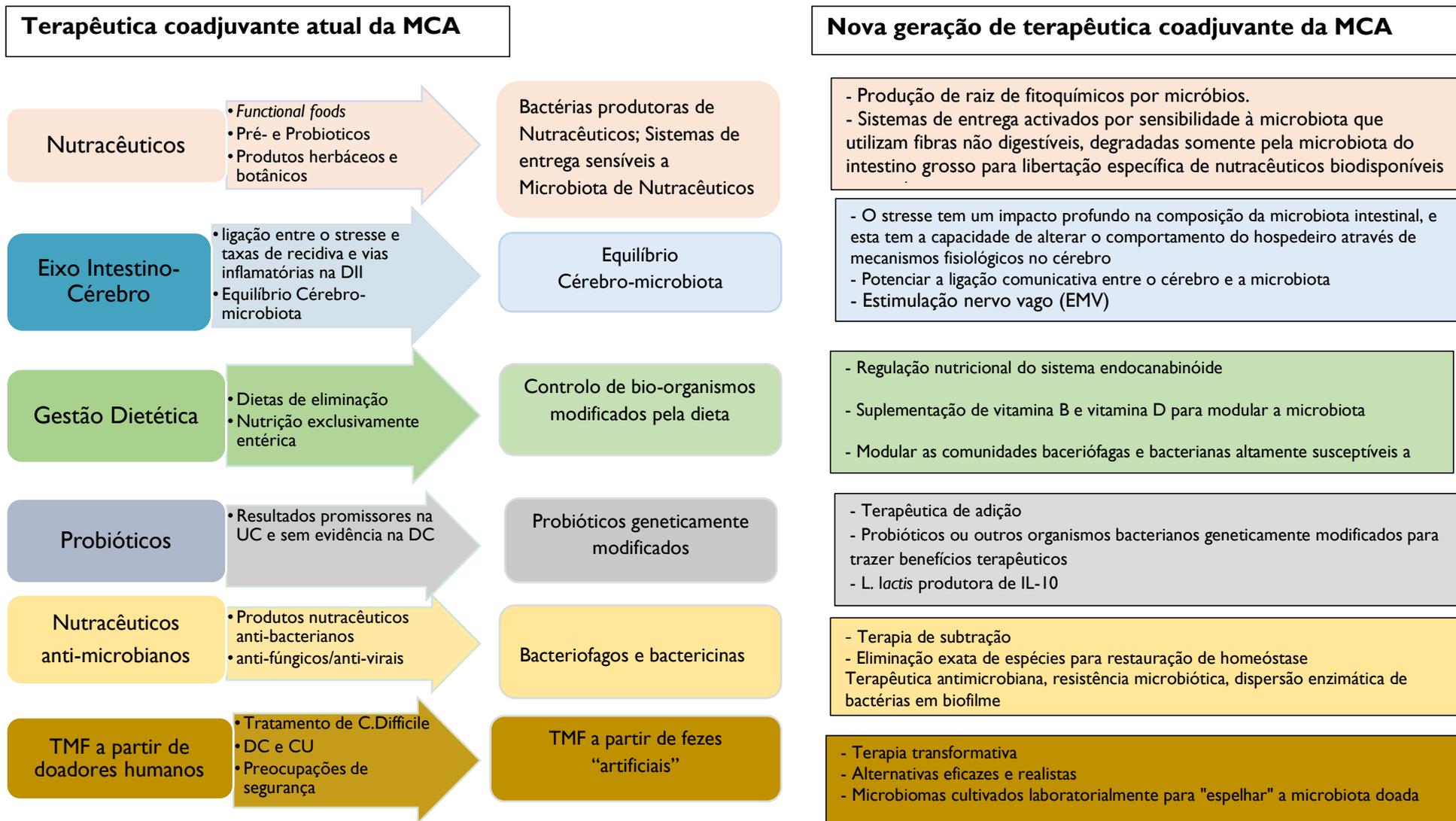


Figura 5 – Terapêutica coadjuvante atual e de nova geração da MCA (Adaptado de<sup>140</sup>)

## 4.2.1 Nutraceuticos

Existem diversas definições para o termo nutraceutico. Da revisão feita optou-se por, “é um alimento, ou parte de um alimento para administração oral com benefícios para a saúde e seguro demonstrado para além das funções básicas nutricionais da suplementação alimentar, apresentando-se em matrizes não alimentares ou em formas alimentares não convencionais, em quantidade que excede aquela que pode ser obtida nos alimentos normais e na frequência requerida para atingir tais benefícios”<sup>145</sup>. A classificação dos nutraceuticos de acordo com a sua fonte alimentar apresenta-se como: fibras; prebióticos/probióticos; ácidos gordos poli-insaturados; vitaminas antioxidantes; polifenóis e especiarias<sup>146</sup>. Abaixo destacamos, da bibliografia consultada, estudos relativos à utilização de alguns dos nutraceuticos acima referidos, especificamente: prebióticos, glicomacropéptido, e alguns fitoquímicos.

- **Prebióticos** - dos estudos consultados referente a prebióticos destacam-se dois estudos com uma utilização simbiótica de *bifidobacterium* (probióticos) e galacto-oligosaccharideo que se revelou efetiva em doentes com DC com melhoria dos resultados clínicos e histológicos<sup>147</sup>, bem assim como em doentes com CU<sup>148</sup>.

- **Glicomacropéptido** - o glicomacropéptido (GMP), um péptido rico em ácido siálico, presente no soro durante a fabricação de queijos, e no leite bovino. Vários estudos referem o aumento de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Bacteroides* induzido por GMP, é atribuído ao aumento da produção de TGF-B e redução nos mastócitos<sup>149</sup> Estudos clínicos em doentes com CU com colite distal ativa relataram que a caseína GMP é bem tolerada, exercendo efeitos modificadores da doença semelhantes aos da messalazina<sup>150,151</sup>.

- **Fitoquímicos** – compostos químicos de origem vegetal, muitas vezes polifenóis, com propriedades antioxidantes, e capacidade para induzir respostas anti-inflamatórias, propriedades estas favorecedoras da regulação homeostática da microbiota intestinal e das células reguladoras T intestinais. A *Curcumina* demonstrou ser eficaz na indução de remissão em doentes com DII, tanto num estudo piloto quanto num multicêntrico, randomizado, do tipo caso-control, com dupla ocultação, sem produzir efeitos adversos<sup>152,153</sup>. Além disso, tratamento com *curcumina* mostrou uma menor taxa de recidiva na CU comparado com o grupo placebo, demonstrando a sua eficácia como uma terapia de manutenção<sup>154</sup>. Além da administração oral, a *curcumina* mostrou-se eficaz sob a forma de enema, conforme relatado por Singla et al<sup>155</sup>.

Roth e colaboradores (2016) verificaram o efeito das *antocianinas* num estudo piloto, em doentes com CU com doença leve a moderada. Após 6 semanas de tratamento, verificaram que os resultados endoscópicos e de atividade histológica da doença, bem como os níveis

fecais de calprotectina foram significativamente reduzidos nos participantes do estudo. Além disso, biópsias do cólon dos doentes revelaram quantidades reduzidas de citocinas pró-inflamatórias IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , conjuntamente com níveis aumentados da citocina imunorreguladora IL-10<sup>156,157</sup>.

Relativamente aos canabinóides - O sistema endocanabinoide (*Endocannabinoid System*, ECS), é omnipresente em todo o corpo humano, exerce um importante papel ao nível do sistema gastrointestinal, modulando o peristaltismo intestinal, a secreção de ácido gástrico, a fome (incluindo ingestão rica em gordura)<sup>158</sup>, a integridade da barreira intestinal e a inflamação intestinal, com interações da microbiota intestinal identificadas, tendo sido demonstrado o benefício terapêutico dos canabinóides nos distúrbios digestivos, nomeadamente na DII, através da regulação dos recetores canabinóides<sup>159</sup>.

Os canabinóides clássicos são compostos tricíclicos, produzidos naturalmente pela *Cannabis Sativa*. dos quais se destaca o  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol (THC), responsável pelas propriedades psicoativas, e os seus análogos:  $\Delta$ 8- tetrahydrocannabinol, canabinol (CBN) e o canabidiol (CBD), componente psicoativo primário.

Dos estudos consultados que demonstraram efeitos benéficos dos canabinóides na doença inflamatória intestinal, destacam-se dois estudos retrospectivos, um com doentes com DII (n=291)<sup>160</sup>, e outro com doentes com DC (n=30)<sup>161</sup>. Dos principais resultados do primeiro estudo salienta-se que 50% dos doentes com DC e 33% dos doentes com CU relataram ter usado terapêutica com canabinóides para aliviar sintomas relacionados à DII, como a dor abdominal, a perda de apetite e diarreia em algum momento durante o curso da doença<sup>160</sup>. Quanto ao segundo estudo retrospectivo referente a doentes com DC, sobressai o alívio da dor abdominal crónica, e redução de uso de outra medicação<sup>161</sup>. Outros dois estudos prospetivos, um em doentes com DII (n=13)<sup>162</sup> e outro em doentes com DC (n = 21)<sup>163</sup>, os autores verificaram efeito positivo na diminuição da atividade da doença, redução da necessidade de outros fármacos e de cirurgia, bem como melhoria significativa da qualidade de vida e ganho de peso, demonstrando efeitos benéficos do uso de canabinóides no controle dos sintomas da DII<sup>162,163</sup>.

#### **4.2.2 Estimulação do nervo vago**

Sabe-se atualmente que o stresse tem um impacto profundo na composição da microbiota intestinal, e esta tem a capacidade de alterar o comportamento do hospedeiro através de mecanismos fisiológicos no cérebro, daí que seja promissor intervenções com o objetivo de potenciar a ligação comunicativa entre o cérebro e a microbiota. Estudos em laboratório com modelos animais verificaram a relação entre alterações do microbioma intestinal e alterações de comportamento evidenciando a comunicação entre cérebro e microbiota<sup>146</sup>.

Neste âmbito, descobertas recentes em imunologia e neurociência revelaram que os sinais no sistema nervoso periférico regulam a inflamação, incluindo os níveis de TNF- $\alpha$ . A compreensão dos mecanismos da comunicação entre sistema neurológico e sistema imunológico envolvidos no controle da inflamação no intestino está em avanço, mas ainda é incompleta. Estudos clínicos com utilização da estimulação do nervo vago para tratamento de DII com baixa frequência (1–10 Hz), mostraram resultados encorajadores. A estimulação do nervo vago classicamente é realizada através de um eléctrodo em espiral implantado na zona cervical do lado esquerdo do pescoço, o eléctrodo é conectado via cabo subcutâneo a um gerador de impulsos localizado na parede torácica esquerda e permite o controle do reflexo neural da inflamação, através da neuroestimulação da via anti-inflamatória colinérgica<sup>164,165</sup>.

### 4.2.3 Controlo de bio-organismos modificados pela dieta

A dieta é reconhecida como uma das principais forças motrizes condicionadoras da composição das bactérias intestinais e na produção de metabólitos. A investigação científica suporta a intervenção alimentar como meio de promover interações benéficas bactérias-hospedeiro<sup>140,166</sup>. Contudo, são ainda escassos os estudos sobre as interações e os efeitos potenciais entre compostos de dieta e comunidades microbianas específicas do hospedeiro. Deste modo, abordamos de entre os estudos consultados e com resultados promissores, especificamente a dieta mediterrânica, a dieta baixa em FODMAP/OFDMP (Fermentable Oligo-, Di-, Mono- and Polyols/ Oligossacáridos Fermentados, Dissacáridos, Monossacáridos e Polióis) e suplementação de vitaminas do complexo B e Vitamina D.

- **Dieta mediterrânica** - Foi sugerido que dietas mediterrâneas, que são inerentemente baixas em carne vermelha, têm um impacto benéfico na microbiota intestinal<sup>167</sup>, assim como uma dieta com restrição calórica em combinação com fibra alimentar, demonstrou aumentar a diversidade microbiana em mais de 25%, em indivíduos que apresentam uma baixa diversidade<sup>168</sup>.

- **Dieta baixa em FODMAP/ OFDMP** – Este tipo de dieta abrange a restrição alimentar de oligossacarídeos fermentáveis, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis. Os efeitos benéficos suportados na literatura para doentes com síndrome de cólon irritável (SCI) traduzem-se na redução de sintomas de flatulência e dor abdominal<sup>169,170</sup> e foram posteriormente realizados estudos<sup>171,172,173</sup> com doentes com DII e os autores constataram a eficácia da dieta baixa em FODMAP que resultou em menores distúrbios abdominais e melhor qualidade de vida nestes doentes. Contudo, os autores advertem para as implicações da redução da ingestão a longo prazo da dieta baixa em FODMAP.

- **Suplementação de Vitaminas do complexo B e Vitamina D para modificar a microbiota** - A microbiota intestinal humana fornece ao hospedeiro vitaminas do complexo B, incluindo niacina (B3), riboflavina (B2), cobalamina (B12), biotina (B8), folato (B9), tiamina (B1), pantotenato (B5) e piridoxina (B7). O hospedeiro depende em grande parte de vitaminas B derivadas da biossíntese pela microbiota, bem como aquelas obtidas de fontes alimentares, pois as células humanas por si só não produzem quantidades suficientes de vitaminas B<sup>140</sup>. Estudos indicam que alterações na microbiota intestinal podem afetar não apenas as necessidades individuais de vitamina B, mas que a deficiência em uma ou mais vitaminas B pode levar a resultados desfavoráveis em doentes com DII. Por outro lado, estratégias de suplementação usando combinações únicas ou diversas de vitaminas do complexo B podem fornecer uma nova via para manipular a microbiota intestinal<sup>174</sup>.

Relativamente à suplementação com Vitamina D, há estudos que indicam um papel imunológico da vitamina D na DII, promovendo a formação da barreira tecidual através da expressão de proteínas de adesão celular e estabilização das junções estreitas entre células epiteliais e inibindo a produção de citocinas pró-inflamatórias através da ativação do recetor de vitamina D<sup>175</sup>. Os benefícios incluem: risco reduzido de cirurgia naqueles com DC<sup>177</sup>, redução dos marcadores inflamatórios<sup>177</sup>, redução no desenvolvimento de anemia<sup>178</sup>, resposta melhorada ao tratamento com anti-TNF alfa<sup>179</sup> e redução no risco de neoplasia colorretal<sup>180</sup>. Num estudo de revisão de maio de 2019 os autores referem que os doentes com DII estão sujeitos a um risco aumentado de desenvolver deficiência de vitamina D por várias razões, incluindo absorção diminuída de nutrientes e má absorção de sais biliares, ingestão dietética restrita e aconselhamento médico para evitar / proteger contra a exposição à luz solar enquanto estiver sob tratamentos com imunossuppressores, como tiopurinas<sup>181</sup>.

Os resultados de um estudo controlado randomizado recente apoiam os benefícios da suplementação de vitamina D também em doentes com CU, uma vez que foi encontrada uma diminuição nos níveis de velocidade de sedimentação e proteína C reativa no grupo de tratamento<sup>182</sup>. No entanto, um protocolo definido de suplementação de vitamina D para doentes com DII permanece indeterminado, e ensaios clínicos mais abrangentes são necessários para determinar se e como os dados promissores da literatura podem ser traduzidos em benefícios clínicos tangíveis<sup>183</sup>.

#### **4.2.4 Probióticos geneticamente modificados**

Estudos recentes estão focados na modificação genética de estirpes probióticas como uma estratégia de nova geração de terapêuticas coadjuvantes. As vantagens de bio-organismos aprimorados podem incluir estabilidade da colonização (isto é, biodisponibilidade, longevidade) e correção dinâmica de perturbações relacionadas com a disbiose para prevenir

ou resolver a inflamação<sup>184</sup>. Todavia, devem equacionar-se as desvantagens das terapias geneticamente modificadas que são preocupantes no que se refere à biossegurança e contaminação ambiental<sup>185</sup>. Estudos adicionais que investigam compostos alimentares específicos e capacidade funcional como meio de controlar a administração de terapia e a biossegurança de bactérias geneticamente modificadas são altamente necessários.

#### **4.2.5 Nutracêuticos anti-microbianos**

No âmbito da implantação terapêutica com bacteriófagos na DII, estudos utilizaram parasitas virais de ocorrência natural ou geneticamente modificados<sup>186</sup>. De interesse, propôs agora que os bacteriófagos poderiam exercer efeitos imunogênicos<sup>187</sup>, com vários estudos demonstrando efeitos diretos de bacteriófagos intestinais no sistema imunológico, induzindo respostas pró- e anti-inflamatórias<sup>188-190</sup>. Atualmente a investigação que explora a terapia com bacteriófagos permanece em fase inicial; no entanto, a perspectiva de que bacteriófagos naturais ou manipulados (ou seja, com capacidade antibacteriana aumentada) possam controlar intimamente a microbiota intestinal, enquanto medeia a imunidade da mucosa, oferece uma perspectiva intrigante no tratamento de doentes com DII<sup>140</sup>.

#### **4.2.6 TMF a partir de fezes “artificiais”**

Para além do que foi mencionado no subcapítulo 4.1.3. e tendo em conta o que já está desenvolvido e os riscos associados versus as questões de biossegurança, atualmente alguns grupos de investigadores vários grupos estão atualmente investigam o uso de uma mistura sintética de fezes "artificiais", projetada para conter microrganismos clinicamente ativos<sup>191,192</sup>. O substituto das fezes parece ter potencialidade para curar a colite por *C. difficile* resistente a antibióticos<sup>193</sup> e deve ser considerado como uma alternativa viável. No geral, o conceito de transplante microbotal fecal possui forte potencial dentro do repertório de manipulação terapêutica da microbiota intestinal e da nova geração de terapêuticas da Medicina Complementar Alternativa para gestão de DII. No futuro, as modalidades mais eficazes de transplante microbotal fecal abrangerão comunidades microbianas definidas<sup>194</sup> de acordo com a comunidade intestinal de microbiota, dieta, estilo de vida e ingestão de medicamentos<sup>140</sup>.

## 5. CONCLUSÃO

No cenário atual das sociedades contemporâneas a DII surge como um sério problema de saúde a nível global como sublinhado pela Organização Mundial de gastroenterologia. Da revisão teórica realizada salienta-se uma etiopatogenia multifatorial impulsionada por alterações imunológicas, alterações genéticas e a influência de fatores ambientais como dieta, estilo de vida, alterações no equilíbrio da microbiota intestinal, entre outros aspetos.

As terapêuticas delineadas pelas *guidelines* são baseadas em abordagens farmacológicas utilizando medicamentos, como os aminossalicilatos, os corticosteróides, os imunossuppressores e os fármacos biológicos, visando reduzir e controlar a inflamação e alcançar a remissão da doença. No entanto, estas terapêuticas têm várias limitações, como baixa capacidade de resposta, imunossupressão excessiva e recidiva da doença em alguns doentes. Daí terem surgido estudos sobre a microbiota intestinal, dos quais se salienta a atribuição de um papel central na indução de um estado de resposta inflamatória "fisiológica", equilibrada e controlada. Alterações da microbiota intestinal ou desregulação da resposta imunológica intestinal ao ambiente bacteriano normal podem contribuir significativamente para a patogénese de diferentes alterações inflamatórias e auto-imunes, nomeadamente a doença inflamatória intestinal.

Nesse contexto, terapêuticas coadjuvantes com o objetivo de modificar a microbiota intestinal, têm sido sugeridas como uma das estratégias mais promissoras para o tratamento de doenças imunomediadas, como a DII. Surgiu assim, o conceito de manipulação terapêutica da microbiota intestinal, que engloba a suplementação com probióticos, uso de prebióticos e reconstituição da população bacteriana através de transplante da microbiota fecal.

Estas novas estratégias terapêuticas coadjuvantes, oferecem perspectivas promissoras na gestão futura de doentes com DII.

O foco do estudo atual relativo à nova geração de terapêutica coadjuvante de regulação da microbiota intestinal passa pelo uso da dieta como modificadora da microbiota; criação de probióticos geneticamente modificados e nutracêuticos anti-microbianos; pelo aprofundamento da relação intestino-cérebro e transplante da microbiota fecal a partir de fezes "artificiais".

Por último, uma palavra sobre a intervenção do farmacêutico que, enquanto profissional de saúde, revela-se crucial no seio da equipa multidisciplinar de saúde, quer na vertente da investigação, quer na vertente de intervenção comunitária. No primeiro caso, a sua contribuição tem sido fundamental nos avanços que se têm verificado na investigação referente à DII, tendo um papel fulcral no desenvolvimento de novos tratamentos e no

esclarecimento dos mecanismos desta complexa patologia. No segundo caso pela proximidade com a comunidade, e com cada doente em particular, tendo um papel importante quer no aconselhamento, quer na garantia da adesão e no acompanhamento desses doentes, no sentido de evitar a ocorrência de complicações da doença ou recidivas, e contribuir, assim, conjuntamente com os outros profissionais de saúde para a qualidade de vida dos doentes com esta condição crónica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) BERNSTEIN, C., ELIAKIM, A., FEDAIL, S., FRIED, M., GEARY, R., GOH, KL., HAMID, S., KHAN, A.G., KHALIF, I., NG, S.C., OUYANG, Q., REY, J.F., SOOD, A., STEINWURZ, F., WATERMEYER, G. - **Doença inflamatória intestinal**. Milwaukee: World Gastroenterology Organization Practice Guidelines. (2015) [acedido a 15 agosto 2019]. Disponível na Internet: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/inflammatory-bowel-disease-portuguese-revised.pdf>
- (2) DE SOUZA H. S. P. - **Etiopathogenesis of inflammatory bowel disease: Today and tomorrow**. *Cur Opin Gastroenterol*. Vol.33, nº 4 (2017), 222–229.
- (3) KIM, E.S., KIM, W.H. - **Inflammatory bowel disease in Korea: epidemiological, genomic, clinical, and therapeutic characteristics**. *Gut and Liver*. Vol. 4, nº1 (2010), 1–14.
- (4) COTTER J. - **Doença inflamatória intestinal – realidade atual**. *Jornal Médico*. (2016) p.40. [acedido a 15 agosto 2019]. Disponível na Internet: <https://www.spg.pt/wp-content/uploads/2016/10/2-artigo-Prof.-JC-DII.pdf>
- (5) ORDÁS, I., ECKMANN, L., TALAMINI, M., BAUMGART, D.C., SANDBORN, W.J. **Ulcerative colitis**. *The Lancet*. 380 (2012) 1606-1619.
- (6) KASPER, D.L., HAUSER, S.L., LOSCALZO, J., JAMESON, J.L., LONGO, D.L., FAUCI, A.S. - **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 19.<sup>a</sup> Ed. New York: McGraw-Hill Education-Europe, 2016. ISBN 9780071802161
- (7) BAUMGART, D.C., SANDBORN, W.J. - **Crohn's disease**. *The Lancet*. Vol. 380 (2010), 1590-605.
- (8) ARDIZZONE, S., PUTTINI, P.S., CASSINOTTI, A., PORRO, G.B. - **Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease**. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 40 (2008), S253–S259.
- (9) M'KOMA A.E. - **Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem**. *Clin Med Insights Gastroenterol*. Vol. 6 (2013), 33-47.
- (10) DUQUE, G., PORTELA, F. - **Fisiopatologia da doença inflamatória do intestino: dos genes ao microbioma**. *Rev Port de coloproct*. Vol.15, nº 2 (2018), 10-15. [acedido a 17 agosto 2019]. Disponível na Internet: [https://www.spcoloprocto.org/uploads/03a\\_artigo\\_de\\_revisao\\_vol15\\_n2\\_2018.pdf](https://www.spcoloprocto.org/uploads/03a_artigo_de_revisao_vol15_n2_2018.pdf)
- (11) KAPLAN, G., JESS, T. - **The Changing Landscape of Inflammatory bowel disease: East meets West**. *Gastroenterology*. Vol. 150, nº 1, (2016) 15024-15026.
- (12) ANANTHAKRISHNAN, A.N. - **Epidemiology and risk factors for IBD**. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Vol. 12, nº 4 (2015), 205-17.
- (13) MOLODECKY, N.A., SOON, I.S., RABI, D.M., GHALI, W.A., FERRIS, M., CHERNOFF, G., BENCHIMOL, E.I., PANACCIONE, R., GHOSH, S., BARKEMA, H.W., KAPLAN, G.G. -

**Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review.** *Gastroenterology*. Vol. 142, n° 1 (2012), 46–54. e42 quiz e30.

(14) YE, Y., PANG, Z., CHEN, W., JU, S., ZHOU, C. - **The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease.** *Int J Clin Exp Med*. Vol. 8, n° 12 (2015), 22529-22542.

(15) VICTORIA, C.R., SASSAK, L.Y., NUNES, H.R.C. - **Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil.** *Arq Gastroenterol*. 46 (2009), 20–5.

(16) LARANJEIRA, N.F.D. - **Manifestações orais da doença inflamatória intestinal.** [Tese de Doutorado em Ciências da Saúde]. Lisboa: Universidade Católica Portuguesa – Instituto de Ciências da Saúde; 2015.

(17) SANDS, B.E. - **Inflammatory bowel disease: past, present, and future.** *J. Gastroenterology*. Vol. 42, n° 1 (2007), 16–25.

(18) MAYER L. - **Evolving paradigms in the pathogenesis of IBD.** *J. Gastroenterol*. 45 (2010), 9–16.

(19) ZAKI, M.H., LAMKANFI, M., KANNEGANTI, T.D. - **The Nlrp3 inflammasome: Contributions to intestinal homeostasis.** *Trends Immunol*. 32 (2011), 171–79.

(20) BASSO, P.J., FONSECA, M.T.C., BONFÁ, G., ALVES, V.B.F., SALES-CAMPOS, H., NARDINI, V., CARDOSO, C.R. - **Association among genetic predisposition, gut microbiota, and host immune response in the etiopathogenesis of inflammatory bowel disease.** *Brazilian J. Med. Biol. Res*. Vol.47, n° 9 (2014), 727–37.

(21) LODDO, I., ROMANO, C. - **Inflammatory bowel disease: Genetics, epigenetics, and pathogenesis.** *Front. Immunol*. 6 (2015), 6–11.

(22) GIRARDELLI, M., BALSALDELLA, F., DELLAPAOLERA, S., VUCH, J., TOMMASINI, A., MARTEOSSI, S., CROVELLA, S., BIANCO, A.M. - **Genetic profile of patients with early onset inflammatory bowel disease.** *Gene*. Vol. 645, n° 1 (2018), 18-29. [acedido a 17 agosto 2019]. Disponível na Internet:<https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.12.029>

(23) Van DER SLOOT, K.W.J., AMINI, M., PETERS, V., DIJKSTRA, G., ALIZADEH, B.Z. - **Inflammatory Bowel Diseases: Review of Known Environmental Protective and Risk Factors Involved.** *Inflamm Bowel Dis*. Vol. 23, n° 9 (2017), 1499-1509.

(24) MAHID, S.S., MINOR, K.S., SOTO, R.E., HORNUNG, C.A., GALANDIUK, S. - **Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis.** *Mayo Clin Proc*. Vol. 81, n° 11 (2006), 1462-1471.

(25) COSNES, J. - **Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice.** *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. Vol. 18, n° 3 (2004), 481-496.

(26) ANANTHAKRISHNAN, A.N., KHALILI, H., KONIJETI, G., HIGUCHI, L., SILVA, P., KORZENIK, J.R., FUCHS, C.S., WILLETT, W.C., RICHTER, J.M., CHAN A.T. - **A**

- Prospective Study of Long-term Intake of Dietary Fiber and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis.** *Gastroenterology*. Vol. 145, n° 5 (2013), 970-977.
- (27) COSTEA, I., MACK, D.R., LEMAITRE, R.N., ISRAEL, D., MARCIL, V., AHMAD, A., AMRE, D.K. - **Interactions between the dietary polyunsaturated fatty acid ratio and genetic factors determine susceptibility to pediatric Crohn's disease.** *Gastroenterology*. Vol. 146, n° 4 (2014), 929-931.
- (28) CORNISH, J.A., TAN, E., SIMILLIS, C., CLARK, S.K., TEARE, J., TEKKIS, P.P. - **The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis.** *Am J Gastroenterol*. Vol. 103, n° 9 (2008), 2394-2400.
- (29) ANANTHAKRISHNAN, A.N., HIGUCHI, L.M., HUANG, E.S., KHALILI, H., RICHTER, J.M., FUCHS, C.S., CHAN, A.T. - **Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study.** *Ann Intern Med*. Vol. 156, n° 5 (2012), 350-359.
- (30) UNGARO, R., CHANG, H.L., CÔTÉ-DAIGNEAULT, J., MEHANDRU, S., ATREJA, A., COLOMBEL, J.F. - **Statins Associated with Decreased Risk of New Onset Inflammatory Bowel Disease.** *Am J Gastroenterol*. Vol. 111, n° 10 (2016) 1416-1423.
- (31) ANDERSSON, R.E., OLAISON, G., TYSK, C., EKBOM, A. - **Appendectomy and Protection against Ulcerative Colitis.** *N Engl J Med*. (2001). 344 (2001), 808-814.
- (32) ANDERSSON, R.E., OLAISON, G., TYSK, C., EKBOM, A. - **Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease.** *Gastroenterology*. Vol. 124, n° 1 (2003), 40-46.
- (33) ROOK, G. - **Hygienic hypothesis and autoimmune diseases.** *Clin. Rev. Allergy Immunol*. Vol. 42 (2012), 5-15.
- (34) HVIID, A., SVANSTROM, H., FRISH, M. - **Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in Childhood.** *Gut*. Vol. 60 (2011), 49-54.
- (35) GARCIA-RODRIGUEZ, L.A., RUIGOMEZ, A., PANEZ, J. - **Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease.** *Gastroenterology*. Vol. 130 (2006), 1588-1554.
- (36) XAVIER, R.J., PODOLSKY, D.K. - **Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease.** *Nature*. Vol. 448, n° 7152 (2007), 427-34.
- (37) MOW, W.S., VASILIAUSKAS, E.A., LIN, Y.-C., FLESHNER, P.R., PAPADAKIS, K.A., TAYLOR, K.D., LANDERS, C.J., ABREU-MARTIN, M.T., ROTTER, J.I., YANG, H., TARGAN, S.R. - **Association of antibody responses to microbial antigens and complications of small bowel Crohn's disease.** *Gastroenterology*. Vol. 126, n° 2 (2004), 414-424.
- (38) ZHANG Y.Z., LI, Y.Y. - **Inflammatory bowel disease: Pathogenesis.** *World J. Gastroenterol*. Vol. 20 (2014), 91-99.
- (39) De LANGE, K.M., BARRETT, A.J.C. - **Understanding inflammatory bowel disease via immunogenetics.** *J. Autoimmun*. Vol. 64 (2015), 91-100.

- (40) DAS, K.M., BIANCONE, L. - **Is IBD an autoimmune disorder? Inflammatory Bowel Diseases.** Vol. 14, Suppl n° 2 (2008), S97–101.
- (41) EKSTEEN, B., LIASKOU, E., ADAMS, D.H. - **Lymphocyte homing and its role in the pathogenesis of IBD.** *Inflamm Bowel Dis.* Vol. 14, n° 9 (2008), 1298-1312.
- (42) GASCHE, C., SCHOLMERICH, J., BRYNSKOV, J., D'HAENS, G., HANAUER, S.B., IRVINE, E.J., JEWELL, D.P., RACHMILEWITZ, D., SACHAR, D.B., SANDBORN, W.J., SUTHERLAND, L.R. - **A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998.** *Inflamm Bowel Dis.* Vol. 6, n° 1 (2000), 8-15.
- (43) SILVERBERG, M.S., SATSANGI, J., AHMAD, T., ARNOTT, I.R., BERNSTEIN, C.N., BRANT, S.R., CAPRILLI, R., COLOMBEL, J.F., GASCHE, C., GEBOES, K., JEWELL, D.P., KARBAN, A., LOFTUS, E.V. JR., PEÑA, A.S., RIDDELL, R.H., SACHAR, D.B., SCHREIBER, S., STEINHART, A.H., TARGAN, S.R., VERMEIRE, S., WARREN, B.F. - **Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology.** *Can J Gastroenterol.* Vol.19 (2005), 5-36.
- (44) BAUMGART, D.C. - **The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis.** *Deutsch Arzt Inter.* Vol. 106, n° 8 (2009), 123–33.
- (45) HENDRICKSON, B.A., GOKHALE, R., CHO, J.H. - **Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease.** *Clin Microbiol Rev.* Vol. 15, n° 1 (2002), 79–94.
- (46) RUBIN, E., GORSTEIN, F., RUBIN, R., SCHWARTING, R., STRAYER, D. - **Patologia Bases clinico patológicas da Medicina.** 4th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. ISBN 9788527711449
- (47) HO, G.-T., BOYAPATI, R., SATSANGI, J. - **Ulcerative colitis.** *Medicine.* Vol. 43, n° 5 (2015), 276–281.
- (48) DIGNASS, A., ELIAKIM, R., MAGRO, F., MAASER, C., CHOWERS, Y., GEBOES, K., MANTZARIS, G., REINISCH, W., COLOMBEL, J.F., VERMEIRE, S., TRAVIS, S., LINDSAY, J.O., VAN ASSCHE, G. - **Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part I: Definitions and diagnosis.** *J. Crohn's and Colitis.* Vol. 6, n° 10 (2012), 965–990. [acedido a 17 agosto 2019]. Disponível na Internet: [https://www.spg.pt/wp-content/uploads/2015/11/2012\\_UC\\_Consensus\\_I\\_Definitions\\_and\\_diagnosis.pdf](https://www.spg.pt/wp-content/uploads/2015/11/2012_UC_Consensus_I_Definitions_and_diagnosis.pdf)
- (49) KORNBLUTH, A., SACHAR, D.B. - **Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee.** *Am J Gastroenterol.* Vol. 99, n° 7 (2004), 1371–1385.
- (50) CONRAD, K., ROGGENBUCK, D., LAASS, M.W. - **Diagnosis and classification of ulcerative colitis.** *Autoimmun Rev.* Vol.13, n° 4-5 (2014), 463–466.
- (51) REBELO, A., ROSA, B., MOREIRA, M.J., COTTER, J. - **Da Classificação de Viena para a Nova Classificação de Montreal: Caracterização Fenotípica e Evolução**

- Clínica da Doença de Crohn.** J. Port. Gastreenterol. Vol.18, nº2 (2011), 99–100. [acedido a 20 agosto 2019]. Disponível na Internet: <http://www.scielo.mec.pt/pdf/ge/v18n1/v18n1a04.pdf>
- (52) LAASS, M.W., ROGGENBUCK, D., CONRAD, K. - **Diagnosis and classification of Crohn's disease.** Autoimmun Rev. Vol. 13, (2014), 467–471.
- (53) BERNSTEIN, C.N., BLANCHARD, J.F., RAWSTHORNE, P., YU, N. - **The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study.** Am J Gastroenterol. Vol. 96, nº 4 (2001), 1116-1122.
- (54) DANESE, S., SEMERARO, S., PAPA, A., ROBERTO, I., SCALDAFERRI, F., FEDELI, G., GASBARRINI, G., GASBARRINI, A. - **Extraintestinal manifestations in inflammatory bowe disease.** World J Gastroenterol. Vol. 11, nº 46 (2005), 7227–7236.
- (55) ROTHFUSS, K.S., STANGE, E.F., HERRLINGER, K.R. - **Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases.** World J Gastroenterol. Vol. 12, nº 30 (2006),4819–4831.
- (56) MAGRO, F., PEIXE, P., MONTEIRO, E., PORTELA, F., CREMERS, I., DEUS, J.R., COTTER, J., TAVARES, L., CRAVO, M., LAGO, P., MINISTRO, P., MOURA P. S., CALDEIRA, P. **“Terapêutica Farmacológica na Doença Inflamatória Intestinal. GEDII –Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal”.** Porto: Medisa – Edições e Divulgações Científicas, Lda, 2007. ISBN: 978-989-20-0506-5
- (57) SANDS, B.E. - **Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease.** Gastroenterology. 2015; 149: 1275-1285.e2
- (58) HARBORD, M., ELIAKIM, R., BETTENWORTH, D., KARMIRIS, K., KATSANOS, K., KOPYLOV, U., KUCHARZIK, T., MOLNÁR, T., RAINE, T., SEBASTIAN, S., DE SOUSA, H.T., DIGNASS, A., CARBONNEL, F.; EUROPEAN CROHN'S AND COLITIS ORGANISATION [ECCO]. - **3rd European Evidence-based consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management.** J Crohns Colitis. Vol. 11(2017), 769–784.
- (59) GOMOLLÓN, F., DIGNASS, A., ANNESE, V., TILG, H., VAN ASSCHE, G., LINDSAY, J.O., PEYRIN-BIROULET, L., CULLEN, G.J., DAPERNO, M., TORSTEN KUCHARZIK, T., RIEDER, F., ALMER, S., ARMUZZI, A., HARBORD, M., LANGHORST, J., SANS, M., CHOWERS, Y., FIORINO, G., JUILLERAT, P., MANTZARIS, G.J., RIZZELLO, F., VAVRICKA, S., GIONCHETTI, P., on behalf of ECCO - **3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management.** J of Crohn's Colitis. Vol. 11, nº 1 (2017) 3-25.
- (60) BONITO, A.B.D. - **Doença Inflamatória Intestinal Papel dos Medicamentos Biológicos na Terapêutica.** [Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas] [Internet]. Lisboa: Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa; 2017. [acedido a 22 ago 2019]. Disponível na Internet: <http://hdl.handle.net/10451/35904>
- (61) COSTA, D.C. - **Doença Inflamatória Intestinal: Do Diagnóstico à Terapêutica.** [Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina]. Porto: Instituto de Ciências Biomédicas

Abel Salazar – Universidade do Porto; 2018.

(62) PENAS, A.L.M.N. - **Imunoterapia na Doença Inflamatória Intestinal – Conceitos Atuais e Perspetivas Futuras**. [Relatórios de Estágio e Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas] Coimbra: Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra; 2018. [acedido a 22 ago 2019]. Disponível na Internet: <http://hdl.handle.net/10316/84482>

(63) SANDBORN, W.J. - **Step-up versus top-down therapy in the treatment of ulcerative colitis**. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. Vol. 3, nº 1 (2007),16–7.

(64) ROGLER, G. - **Top-down or step-up treatment in Crohn's disease?** *Dig Dis*. Vol. 31, nº 1 (2013),83–90.

(65) BERENDS, S.E., STRIK, A.S., LOWENBERG, M., G. D'HAENS, G.R., MATHOT, R.A.A. - **Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in the treatment of ulcerative colitis**. *Clin Pharmacokinet*. Vol. 58 (2019),15–37.

(66) PITHADIA, A.B., JAIN, S. - **Treatment of inflammatory bowel disease (IBD)**. *Pharmacological Reports*. Vol. 63 (2011), 629-642.

(67) SALES-CAMPOS H, BASSO PJ, ALVES VBF, FONSECA MTC, BONFÁ G, NARDINI V, CARDOSO, C.R. - **Classical and recent advances in the treatment of inflammatory bowel diseases**. *Braz J Med Biol Res*. Vol. 48, nº 2 (2015),96-107.

(68) ROUSSEAU, C., LEFEBVRE, B., DUBUQUOY, L., LEFEBVRE, P., ROMANO, O., AUWERX, J., METZGER, D., WAHLI, W., DESVERGNE, B., NACCARI, G.C., CHAVATTE, P., FARCE, A., BULOIS, P., CORTOT, A., COLOMBEL, J.F., DESREUMAUX, P. - **Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma**. *J Exp Med* [Internet]. Vol. 201, nº (8) 2005, 1205–1215 [acedido a 20 agosto 2019]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15824083>

(69) WANG, Y., PARKER, C.E., BHANJI, T., FEAGAN, B.G., MACDONALD, J.K. - **Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis (Review)**. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. 1215 [acedido a 20 agosto 2019]. Disponível na Internet: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000543.pub4>

(70) LIN, M.V., BLONSKI, W., LICHTENSTEIN, G.R. - **What is the Optimal Therapy for Crohn's Disease: Step-up or Top-down?** *Expert Rev Gastroenterol Hepat*. Vol. 4, nº 2 (2010),167-180.

(71) TRIANTAFILIDIS, J.K., MERIKAS, E., GEORGOPOULOS, F. - **Current and emerging drugs for the treatment of Inflammatory Bowel Disease**. *Drug Des. Dev. Ther*. Vol 5 (2011),185-210.

(72) LIM, W.C., WANG, Y., MACDONALD, J.K., HANAUER, S. - **Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease (Review)**. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. [acedido a 20 agosto 2019]. Disponível na Internet: <http://doi: 10.1002/14651858.CD008870.pub2>

(73) LOFTUS, E.V., KANE, S.V., BJORKMAN, D. - **Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis.** *Aliment Pharmacol Ther.* Vol. 2 (2004), 179–89.

(74) MARSHALL, J.K., THABANE, M., STEINHART, A.H., NEWMAN, J.R., ANAND, A., IRVINE, E.J. - **Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis.** In: Marshall JK, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [acedido a 20 agosto 2019]. Disponível na Internet: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004118.pub2/full>

(75) ITO, K., CHUNG, K.F., ADCOCK, I.M. - **Update on glucocorticoid action and resistance.** *J Allergy Clin Immunol.* Vol. 117, nº 3 (2006), 522–543.

(76) FORD, A.C., BERNSTEIN, C.N., KHAN, K.J., ABREU, M.T., MARSHALL, J.K., TALLEY, N.J., MOAYYEDI, P. - **Glucocorticosteroid Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis.** *Am J Gastroenterol.* Vol.106, nº4 (2011), 590-599; quiz 600.

(77) CCFA. **Immunomodulators** [Internet]. Crohn's & Colitis Foundation. 2009. [acedido a 20 agosto 2019]. Disponível na Internet: <http://www.crohnscolitisfoundation.org/resources/immunomodulators.html?print=t>

(78) GORDON, M., TAYLOR, K, AKOBENG, A.K., THOMAS, A.G. - **Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease.** *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014, Issue 8. Art. No.: CD010233. [acedido a 20 Agosto 2019]. Disponível na Internet: doi: 10.1002/14651858.CD010233.pub2

(79) PREISS, J.C., ZEITZ, M. - **Use of methotrexate in patients with inflammatory bowel diseases.** *Clin Exp Rheumatol.* Vol. 28, nº 5 Suppl 61 (2010), S151-155. [acedido a 20 agosto 2019]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21044450>

(80) MCDONALD, J.W.D., WANG, Y., TSOULIS, D.J., MACDONALD, J.K., FEAGAN, B.G. - **Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease.** *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014; Issue 8. Art. No.: CD003459. [acedido a 20 agosto 2019]. Disponível na Internet: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003459.pub4>

(81) YAMAMOTO, S., NAKASE, H., MIKAMI, S., INOUE, S., YOSHINO, T., TAKEDA, Y., KASAHARA, K., UENO, S., UZA, N., KITAMURA, H., TAMAKI, H., MATSUURA, M., INUI, K, CHIBA, T. - **Long-term effect of tacrolimus therapy in patients with refractory ulcerative colitis.** *Aliment Pharmacol Ther* Vol. 28, nº 5 (2008), 589-597. [acedido a 22 agosto 2019]. Disponível na Internet: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2036.2008.03764.x>

(82) BAUMGART, D.C., MACDONALD, J.K., FEAGAN, B. - **Tacrolimus (FK506) for induction of remission in refractory ulcerative colitis.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD007216. [acedido a 20 Agosto 2019]. Disponível na Internet: doi: 10.1002/14651858.CD007216.

(83) CHEIFETZ, A.S., STERN, J., GARUD, S., GOLDSTEIN, E., MALTER, L., MOSS, A.C., KAN, H.L., WOOD, A.J., ELCOMBE, C., VARDY, A., MCEWAN, J., TERRY, C., BILLINGTON R. - **Cyclosporine is Safe and Effective in Patients with Severe Ulcerative Colitis.** *J Clin Gastroenterol.* Vol. 45, nº 2 (2019), 107-112. [acedido a 20 agosto 2019]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20679905>

- (84) BOSANI, M., ARDIZZONE, S., PORRO, G.B. - **Biologic targeting in the treatment of inflammatory bowel diseases.** *Biologics*. Vol. 3 (2009),77-97.
- (85) BAI, A., PENG, Z. - **Biological Therapies of Inflammatory Bowel Disease.** *Immunotherapy*. Vol. 2, n° 5 (2010), 727-742.
- (86) SCALDAFERRI, F., CORREALE, C., GASBARRINI, A., DANESE, S. - **Mucosal biomarkers in inflammatory bowel disease: Key pathogenic players or disease predictors?** *World J Gastroenterol*. Vol. 16, n° 21 (2010), 2616–2625.
- (87) EUROPEAN MEDICINES AGENCY. - **Remicade: EPAR summary for the public.** (2013) p.1-3. [accedido a 20 agosto 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/inflectra>
- (88) EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Humira: EPAR summary for the public.** (2017) p.1-4. [accedido a 20 agosto 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/humira>
- (89). EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Simponi: EPAR summary for the public.** (2016) p. 1-4. [accedido a 20 agosto 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/simponi>
- (90) EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Stelara: EPAR summary for the public.** (2016) p. 1-4. [accedido a 20 agosto 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/stelara>
- (91) EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Entyvio: EPAR summary for the public.** (2014) p.1-4. [accedido a 20 agosto 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/entyvio>
- (92) AMIOT, A., PEYRIN-BIROULET, L. - **Current, new and future biological agents on the horizon for the treatment of inflammatory bowel diseases.** *Ther Adv Gastroenterol*. Vol. 8, n°2 (2015), 66-82.
- (93) SOFIA, M.A., RUBIN, D.T. - **The Impact of Therapeutic Antibodies on the Management of Digestive Diseases: History, Current Practice, and Future Directions.** *Dig Dis Sci*. Vol. 62 (2017), 833-42.
- (94) FILIPPI, J., ALLEN, P.B., HEBUTERNE, X., PEYRIN-BIROULET, L. - **Does anti-TNF therapy reduce the requirement for surgery in ulcerative colitis? A systematic review.** *Curr Drug Targets*. Vol. 12 (2011),1440–1447.
- (95) MAGRO, F., PORTELA, F. - **Management of inflammatory Bowel Disease with Infliximab and Other Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Therapies.** *Biodrugs*. Vol. 24, n°1 (2010), 3-14.
- (96) EUROPEAN MEDECINES AGENCY - **Questions and answers on recommendation for the refusal of the marketing authorization for CIMZIA** [Online]. (2008). [accedido a 22 agosto 2019]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/000740/WC500070614.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/000740/WC500070614.pdf)

- (97) EUROPEAN MEDECINES AGENCY - **Questions and answers on recommendation for the refusal of the marketing authorization for Natalizumab Elan Pharma** [Online]. (2007). [acedido a 22 agosto 2019]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/000624/WC500070716.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/000624/WC500070716.pdf)
- (98) CORREIA, L., FIDALGO, P., VAZ, A.F., MAGRO, F., PORTELA, F., LAGO, P. - **Terapêutica Biológica da Doença Inflamatória do Intestino do Adulto**. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2011. [acedido a 22 agosto 2019]. Disponível na Internet: <http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0682011-de-30122011-jpg.aspx>
- (99) BULL, M.J., PLUMMER, N.T. - **Part I: The Human Gut Microbiome in Health and Disease**. *Integr Med (Encinitas)*. Vol. 13, nº6 (2014), 17-22.
- (100) MONDOT, S., LEPAGE, P. **The human gut microbiome and its dysfunctions through the meta-omics prism**. *Ann N Y Acad Sci*. Vol. 1372, nº 1 (2014), 9–19.
- (101) ALEMAN, F.D.D., VALENZANO, D.R. - **Microbiome evolution during host aging**. *PLoS Pathog*. Vol. 15, nº 7 (2019), e1007727.
- (102) JANDHYALA, S.M., TALUKDAR, R., SUBRAMANYAM, C., VUYYURU, H., SASIKALA, M., NAGESHWAR REDDY, D. - **Role of the normal gut microbiota**. *World J Gastroenterol*. Vol. 21, nº 29 (2015), 8787-8803.
- (103) FORBES, J.D., VAN DOMSELAAR, G., BERNSTEIN, C.N. - **The Gut Microbiota in Immune-Mediated Inflammatory Diseases**. *Front Microbiol*. Vol. 7, nº 11 (2016), 1081. PMC4939298.
- (104) KONTUREK, P.C., HAZIRI, D., BRZOZOWSKI, T., HESS, T., HEYMAN, S., KWIECIEN, S., KONTUREK, S.J., KOZIEL, J. - **Emerging role of fecal microbiota therapy in the treatment of gastrointestinal and extra-gastrointestinal diseases**. *J Physiol Pharmacol*. Vol. 66, nº 4 (2015), 483–491.
- (105) GOMES, A.P.P. - **A microbiota intestinal e os desenvolvimentos recentes sobre o seu impacto na saúde e na doença**. [Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas] [Internet]. Lisboa: Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa; 2017. [acedido a ago 28 2019]. Disponível na Internet: [https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/36100/1/MICF\\_Ana\\_Patricia\\_Gomes.pdf](https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/36100/1/MICF_Ana_Patricia_Gomes.pdf)
- (106) SEKIROV, I., RUSSELL, S.L., ANTUNES, L.C.M., FINLAY, B.B. - **Gut Microbiota in Health and Disease**. *Physiol Rev*. Vol. 90, nº 3 (2010), 859–904.
- (107) LANE, E.R., ZISMAN, T.L., SUSKIND, D.L. - **The microbiota in inflammatory bowel disease: current and therapeutic insights**. *J Inflamm Res*. Vol. 10 (2017), 63–73.
- (108) MIYOSHI, J., CHANG, E.B. - **The gut microbiota and inflammatory bowel diseases**. *Transl Res*. Vol. 179 (2017), 38–48.
- (109) NI, J., WU, G.D., ALBENBERG, L., TOMOV, V.T. - **Gut microbiota and IBD: causation or correlation?** *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Vol. 14 nº 10 (2017), 573–84.

- (110) BECKER, C., NEURATH, M. F., WIRTZ, S. **The Intestinal Microbiota in Inflammatory Bowel Disease**, *ILAR J.* Vol. 56, n° 2 (2015), 192–204.
- (111) SHAMOON, M., MARTIN, N. M., L O'BRIEN, C. - **Recent Advances in Gut Microbiota Mediated Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Diseases: Emerging Modalities for Future Pharmacological Implications**. *Pharmacol Res.* Vol. 147 (2019), 104344.
- (112) FRANZOSA, E.A., SIROTA-MADI, A., AVILA-PACHECO, J., FORNELOS, N., HAISER, H.J., REINKER, S., VATANEN, T., HALL, A.B., MALLICK H, MCIVER LJ, SAUK JS, WILSON RG, STEVENS BW, SCOTT JM, PIERCE K, DEIK, A.A., BULLOCK, K., IMHANN, F., PORTER, J.A., ZHERNAKOVA, A., FU, J., WEERSMA, R.K., WIJMENGA C, CLISH, C.B., VLAMAKIS, H., HUTTENHOWER, C., XAVIER, R.J. - **Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease**. *Nat Microbiol.* 2019 Feb;4(2):293-305.  
doi: 10.1038/s41564-018-0306-4. Epub 2018 Dec 10. Erratum in: *Nat Microbiol.* 2019 May;4(5):898. PubMed PMID: 30531976; PubMed Central PMCID: PMC6342642.
- (113) COHEN, L.J., CHO, J.H., GEVERS, D., CHU, H. - **Genetic Factors and the Intestinal Microbiome Guide Development of Microbe-based Therapies for Inflammatory Bowel Diseases**. *Gastroenterology.* Vol. 156, n° 8 (2019), 2174-2189.
- (114) VICH VILA, A., IMHANN, F., COLLIJ, V., JANKIPERSADSING, S.A., GURRY, T., MUJAGIC, Z., KURILSHIKOV, A., BONDER, M.J., JIANG, X., TIGCHELAAR, E.F., DEKENS J, PETERS, V., VOSKUIL, M.D., VISSCHEDIJK, M.C., VAN DULLEMEN, H.M, KESZTHELYI, D., SWERTZ, M.A., FRANKE, L., ALBERTS, R., FESTEN, E.A.M., DIJKSTRA, G., MASCLÉE, A.A.M., HOFKER, M.H., XAVIER R. J., ALM, E.J., FU, J., WIJMENGA, C., JONKERS, D.M.A.E., ZHERNAKOVA, A; WEERSMA, R.K. - **Gut microbiota composition and functional changes in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome**. *Sci Transl Med.* Vol. 10, n°472 (2018), eaap8914.
- (115) GUARNER, F., SANDERS, M.E., ELIAKIM, R., FEDORAK, R., GANGL, A., GARISCH, J., KAUFMANN, P., KARAKAN, T., KHAN, A.G., KIM, N., DE PAULA, J. A., RAMAKRISHNA, B., SHANAHAN, F., SZAJEWSKA, H., THOMSON, A., ANTON LE MAIR, A. - **Probióticos e prebióticos**. *Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia.* (2017) [accedido a 28 agosto 2019]. Disponível na Internet: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-portuguese-2017.pdf>
- (116) LICHTENSTEIN, L., AVNI-BIRON, I., BEN-BASSAT, O. - **Probiotics and prebiotics in Crohn's disease therapies**. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* Vol. 30, n° 1 (2016), 81-88.
- (117) WRIGHT, E.K., KAMM, M.A., TEO, S.M., INOUYE, M., WAGNER, J., KIRKWOOD, C.D. - **Recent Advances in Characterizing the Gastrointestinal Microbiome in Crohn's Disease: A Systematic Review**. *Inflamm Bowel Dis.* 21, n° 6 (2015), 1219-1228.
- (118) MATSUOKA, K., KANAI, T. - **The gut microbiota and inflammatory bowel disease**. *Seminars in Immunopathology.* Vol. 37, n° 1 (2014), 47-55.

- (119) PASSOS, M.C.F., MORAES-FILHO, J.P. - **Intestinal microbiota in digestive diseases.** Arq Gastroenterol. Vol. 54, n° 3 (2017),255–62.
- (120) POWER, S.E., TOOLE, P.W.O., STANTON, C., ROSS, R.P., FITZGERALD, G.F. - **Intestinal microbiota, diet and health.** Br J Nutr. Vol. 111, n° 3 (2014), 387–402.
- (121) MACK, DR. - **Probiotics in inflammatory bowel diseases and associated conditions.** Nutrients. Vol. 3, n° 2 (2011), 245–64.
- (122) BASSO, P.J., CÂMARA, N.O.S., SALES-CAMPOS, H. - **Microbial-Based Therapies in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease - An Overview of Human Studies.** Front Pharmacol. Vol. 9 (2019),1571.
- (123) VOREADES, N., KOZIL, A., WEIR, T.L. - **Diet and the development of the human intestinal microbiome.** Front Microbiol. Vol. 5 (2014), 494.
- (124) GAGLIARDI, A., TOTINO, V., CACCIOTTI, F., IEBBA, V., NERONI, B., BONFIGLIO, G., TRANCASSINI, M., PASSARIELLO, C., PANTANELLA, F., SCHIPPA, S. - **Rebuilding the Gut Microbiota Ecosystem.** Int J Environ Res Public Health. Vol. 15, n° 8 (2018), 1679.
- (125) SILK, D.B.A., DAVIS, A., VULEVIC, J., TZORTZIS, G., GIBSON, G.R. - **Clinical trial: The effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome.** Aliment Pharmacol Ther. Vol. 29, n° 5 (2009), 508–518.
- (126) GUPTA S., ALLEN-VERCOE E., PETROF, E.O. - **Fecal microbiota transplantation: in perspective.** Therap Adv Gastroenterol. Vol 9, n° 2 (2016), 229-39.
- (127) ZUO, T., WONG, S.H., LAM, K., LUI, R., CHEUNG, K., TANG, W., CHING, J. Y. L., CHAN, P. K. S., CHAN, M.C.W., WU, J.C.Y., CHAN, F.K.L., YU, J., SUNG, J.J.Y., NG, S.C. - **Bacteriophage transfer during faecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile* infection is associated with treatment outcome.** Gut. Vol 67, n° 4 (2017), 634–643.
- (128) VINDIGNI, S.M., SURAWICZ, C.M. - **Fecal microbiota Tansplantation.** Gastroenterol Clin N Am. Vol. 46, n° 1 (2017), 171-185.
- (129) FILIP, M., TZANEVA, V., DUMITRASCU, D.L. - **Fecal transplantation: digestive and extradigestive clinical applications.** Clujul Medical. Vol. 91, n° 3 (2018), 259-265.
- (130) CHOI, H.H., CHO, Y.S. - **Fecal Microbiota Transplantation: Current Applications, Effectiveness, and Future Perspectives.** Clin Endosc. Vol. 49, n° 3 (2016), 257-265.
- (131) WANG, J.W., KUO, C.H., KUO, F.C., WANG, Y.K., HSU, W.H., YU, F.J., HU, H.M., HSU, P.I., WANG, J.Y., WU, D.C. - **Fecal microbiota transplantation: Review and update.** J of the Formos Med Assoc. Vol. 118, (2019), S23-S31.

- (132) COLMAN, R.J., RUBIN, D.T. - **Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis.** J Crohns Colitis. Vol. 14, n° 8 (2014), 1569–158.
- (133) LEVY, A.N., ALLEGRETTI, J.R. - **Insights into the role of fecal microbiota transplantation for the treatment of inflammatory bowel disease.** Therap Adv Gastroenterol. Vol.12 (2019), 1756284819836893.
- (134) MCILROY, J., IANIRO, G., MUKHOPADHYA, I., HANSEN, R., HOLD, G.L. - **Review article: the gut microbiome in inflammatory bowel disease-avenues for microbial management.** Aliment Pharmacol Ther. Vol. 1 (2018), 26-42.
- (135) LIONETTI, P., CALLEGARI, M.L., FERRARI, S., CAVICCHI, M.C., POZZI, E., DE MARTINO, M., MORELLI, L. - **Enteral nutrition and micro-flora in pediatric Crohn's disease.** J Parenter Enteral. Vol. 29, n° Suppl 4 (2005), S173-S175; discussion S175–S178, S184-S188.
- (136) LEACH, S., MITCHELL, H., ENG, W., ZHANG, L., DAY, A. - **Sustained modulation of intestinal bacteria by exclusive enteral nutrition used to treat children with Crohn's disease.** Aliment Pharmacol Ther. Vol. 28 (2008), 724- 733.
- (137) GERASIMIDIS, K., BERTZ, M., HANSKE, L., JUNICK, J., BISKOU, O., AGUILERA, M., GARRICK, V., RUSSELL, R.K., BLAUT, M., MCGROGAN, P., EDWARDS, C.A. - **Decline in presumptively protective gut bacterial species and metabolites are paradoxically associated with disease improvement in pediatric Crohn's disease during enteral nutrition.** Inflamm Bowel Dis. Vol. 20 (2014), 861- 871.
- (138) QUINCE C, IJAZ UZ, LOMAN N, EREN, A.M., SAULNIER, D., RUSSELL, J., HAIG, S.J., CALUS, S.T., QUICK, J., BARCLAY, A., BERTZ M., BLAUT, M., HANSEN, R., MCGROGAN, P., RUSSELL, R.K., EDWARDS, C.A. GERASIMIDIS, K. - **Extensive modulation of the fecal metagenome in children with Crohn's disease during exclusive enteral nutrition.** Am J Gastroenterol. Vol. 110 (2015), 1718- 1729.
- (139) KAAKOUSH, N.O., DAY, A.S., LEACH, S.T., LEMBERG, D.A., NIELSEN, S., MITCHELL, H.M. - **Effect of exclusive enteral nutrition on the microbiota of children with newly diagnosed Crohn's disease.** Clin Transl Gastroenterol. Vol. (2015), e71.
- (140) BASSON, A.R., LAM, M., COMINELLI, F. - **Complementary and Alternative Medicine Strategies for Therapeutic Gut Microbiota Modulation in Inflammatory Bowel Disease and their Next-Generation Approaches.** Gastroenterol Clin North Am. Vol. 46, N° 4 (2017), 689-729.
- (141) KVERKA M, ZAKOSTELSKA Z, KLIMESOVA K, SOKOL D, HUDCOVIC T, HRNCIR T, ROSSMANN P, MRAZEK J, KOPECNY J, VERDU EF, TLASKALOVA-HOGENOVA H. - **Oral administration of Parabacteroides distasonis antigens attenuates experimental murine colitis through modulation of immunity and microbiota composition.** Clin Exp Immunol. Vol. 163, n° 2(2011), 250-259.

- (142) MCCARVILLE, J.L., CAMINERO, A., VERDU, E.F. - **Novel perspectives on therapeutic modulation of the gut microbiota.** Therap Adv Gastroenterol. Vol. 9, n° 4 (2016), 580-593
- (143) DUEÑAS, M., MUÑOZ-GONZÁLEZ, I., CUEVA, C., JIMÉNEZ-GIRÓN, A., SÁNCHEZ-PATÁN, F., SANTOS-BUELGA, C., M. MORENO-ARRIBAS, V., BEGOÑA BARTOLOMÉ, B. - **A Survey of Modulation of Gut Microbiota by Dietary Polyphenols.** Biomed Res Int. Vol. 44 (2015), Article ID 850902, 15 pages.
- (144) GALLO, A., PASSARO, G., GASBARRINI, A., LANDOLFI, R., MONTALTO, M. - **Modulation of microbiota as treatment for intestinal inflammatory disorders: An uptodate.** World J Gastroenterol. Vol. 22, n° 32 (2016), 7186-202.
- (145) PALTHUR, M.P., PALTHUR, S.S., CHITTA, S.K. - **Nutraceuticals: A conceptual definition.** Int J Pharmacy Pharm Sci. Vol. 2, (2010), 19–27.
- (146) CHAUHAN, B., KUMAR, G., KALAM, N., ANSARI, S.H. - **Current concepts and prospects of herbal nutraceutical: A review.** J Adv Pharm Technol Res. Vol. 4 (2013), 4–8.
- (147) STEED, H., MACFARLANE, G.T., BLACKETT, K.L., BAHRAMI, B., REYNOLDS N., WALSH, S.V., CUMMINGS, J.H., MACFARLANE, S. - **Clinical trial: the microbiological and immunological effects of synbiotic consumption - a randomized double-blind placebo-controlled study in active Crohn's disease.** Aliment Pharmacol Ther. Vol. 32 (2010), 872–883.
- (148) ISHIKAWA, H., MATSUMOTO S, OHASHI Y, IMAOKA A, SETOYAMA H, UMESAKI Y, TANAKA R, OTANI T. - **Beneficial effects of probiotic bifidobacterium and galacto-oligosaccharide in patients with ulcerative colitis: a randomized controlled study.** Digestion. Vol. 84, (2011),128–133.
- (149) JIMENEZ, M., CERVANTES-GARCÍA, D., MUÑOZ, Y.H., GARCÍA, A., HARO, L.M.JR., SALINAS, E. - **Novel mechanisms underlying the therapeutic effect of glycomacropeptide on allergy: change in gut microbiota, upregulation of TGF- $\beta$ <sup>2</sup>, and inhibition of mast cells.** Int Arch Allergy Immunol. Vol. 171, n° 3-4 (2016), 217–226.
- (150) HVAS, C.L., DIGE, A., BENDIX, M., WERNLUND, P.G., CHRISTENSEN, L.A., DAHLERUP, J.F., AGNHOLT, J. - **Casein glycomacropeptide for active distal ulcerative colitis: a randomized pilot study.** Eur J Clin Invest. Vol. 46, n° 6 (2016) , 555–563.
- (151) WERNLUND, P.G., HVAS, C.L., CHRISTENSEN, L.A., DAHLERUP, J.F., RASCH, M.B., A.K. DIGE, A.K., AGNHOLT, J. - **MON-PP058: Randomised Clinical Trial: Casein Glycomacropeptide for Active Distal Ulcerative Colitis A Pilot Study.** Clinical Nutrition. Vol. 34 (2015), S149.
- (152) HOLT, P.R., KATZ, S., KIRSHOFF, R. - **Curcumin therapy in inflammatory bowel disease: a pilot study.** Dig Dis Sci. Vol. 50 (2005), 2191–2193.

(153) LANG, A., SALOMON, N., WU, J.C., KOPYLOV, U., LAHAT, A., HAR-NOY O., CHING, J.Y., CHEONG, P.K., AVIDAN, B., GAMUS, D., - **Curcumin in Combination with Mesalamine Induces Remission in Patients with Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial.** Clin Gastroenterol Hepatol. Vol. 13 (2015), 1444–9.e1.

(154) HANAI, H., IIDA, T., TAKEUCHI, K., WATANABE, F., MARUYAMA, Y., ANDOH, A., TSUJIKAWA, T., FUJIYAMA, Y., MITSUYAMA, K., SATA, M., YAMADA, M., IWAOKA, Y., KANKE, K., HIRASHI, H., HIRAYAMA, K., ARAI, H., YOSHII, S., UCHIJIMA, M., NAGATA, T., KOIDE, Y. - **Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial.** Clin Gastroenterol Hepatol. Vol. 4 (2006)1502–1506.

(155) SINGLA, V., PRATAP MOULI, V., GARG, S.K., RAI, T., CHOUDHURY, B.N., VERMA, P., DEB, R., TIWARI, V., ROHATGI, S., DHINGRA, R., DHINGRA, R., KEDIA, S., SHARMA, P.K., MAKHARIA, G., AHUJA, V. - **Induction with NCB-02 (curcumin) enema for mild-to-moderate distal ulcerative colitis - a randomized, placebo-controlled, pilot study.** J Crohns Colitis. Vol. 8 (2014), 208–214.

(156) BIEDERMANN, L., MWINYI, J., SCHARL, M., FREI, P., ZEITZ, J., KULLAK-UBLICK, G.A., VAVRICKA, S.R., FRIED, M., WEBER, A., HUMPF, H.U., PESCHKE, S., JETTER, A., KRAMMER, G., ROGLER, G. - **Bilberry ingestion improves disease activity in mild to moderate ulcerative colitis - an open pilot study.** J Crohns Colitis. Vol. 7 (2013), 271–279.

(157) ROTH, S, SPALINGER MR, GOTTIER C, BIEDERMANN L, ZEITZ J, LANG S, WEBER A, ROGLER G, SCHARL M. - **Bilberry-Derived Anthocyanins Modulate Cytokine Expression in the Intestine of Patients with Ulcerative Colitis.** PLoS One. Vol. 11 (2016), e0154817.

(158) IZZO, A.A, SHARKEY, K.A. - **Cannabinoids and the gut: new developments and emerging concepts.** Pharmacol Ther. Vol. 126 (2010),21-38.

(159) FONSECA, B.M., COSTA, M.A., ALMADA, M., SOARES, A., CORREIA-DA-SILVA,G., TEIXEIRA, N. A - **○ Sistema Endocanabinóide - uma perspectiva terapêutica.** Acta Farmacêutica Portuguesa. Vol. 2 (2013), 97–104.

(160) LAL, S., PRASAD, N., RYAN, M., TANGRI, S., SILVERBERG, M.S., GORDON, A., STEINHART, H. - **Cannabis use amongst patients with inflammatory bowel disease.** Eur J Gastroenterol Hepatol. Vol. 23, n° 10 (2011) 891-896.

(161) NAFTALI, T., BAR-LEV, L., YABLEKOVITZ, D., HALF, E., KONIKOFF, F.M. - **Treatment of Crohn's disease with cannabis: an observational study.** Isr Med Assoc J. Vol. 13, n° 8 (2011), 455-458.

(162) 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. Vol. 85, n° 1 (2012):1–8.

(163) NAFTALI, T., BAR-LEV SCHLEIDER, L., DOTAN, I., LANSKY, E.P., SKLEROVSKY, B.F., KONIKOFF, F.M. - **Cannabis induces a clinical response in patients with Crohn's disease: a prospective placebo-controlled study.** Clin Gastroenterol Hepatol. Vol. 11, n° 10 (2013):1276–1280.

(164) EBERHARDSON, M., HEDIN, C.R.H., CARLSON, M., TARNAWSKI, L., LEVINE, Y.A., OLOFSSON, P.S. - **Towards improved control of inflammatory bowel disease.** Scand J Immunol. Vol. 89, n° 3 (2019), e12745.

(165) BONAZ, B., SINNIGER, V., HOFFMANN, D., CLARENÇON, D., MATHIEU, N., DANTZER, C., VERCUEIL, L., PICQ, C., TROCMÉ, C., FAURE, P., CRACOWSK, I. J.L., PELLISSIER, S. - **Chronic vagus nerve stimulation in crohn's disease: a 6-month follow-up pilot study.** Neurogastroenterol Motil. Vol. 28, n° 6 (2016), 948-953.

(166) BASSON, A., TROTTER, A., RODRIGUEZ-PALACIOS, A., COMINELLI, F. - **Mucosal Interactions between Genetics, Diet, and Microbiome in Inflammatory Bowel Disease.** Front Immunol. Vol. 2, n° 7 (2016), 290.

(167) De FILIPPIS, F., PELLEGRINI, N., VANNINI, L., JEFFERY, I.B., LA STORIA, A., LAGHI, L., SERRAZANETTI, D.I., DI CAGNO, R., FERROCINO, I., LAZZI, C., TURRONI, S., COCOLIN, L., BRIGIDI, P., NEVIANI, E., GOBBETTI, M., O'TOOLE, P.W., ERCOLINI, D. - **High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome.** Gut. Vol. 65, n° 11(2016), 1812–1821.

(168) COTILLARD, A., KENNEDY, S.P., KONG, L.C., PRIFTI, E., PONS, N., LE CHATELIER, E., ALMEIDA, M., QUINQUIS, B., LEVENEZ, F., GALLERON, N., GOUGIS, S., RIZKALLA, S., BATTO, J.M., RENAUL, T.P., ANR MICROOBES CONSORTIUM, DORÉ, J., ZUCKER, J.D., CLÉMENT, K., EHRlich, S.D. - **Dietary intervention impact on gut microbial gene richness.** Nature. Vol. 500, n° 7464 (2013), 585–588.

(169) HALMOS, E.P., CHRISTOPHERSEN, C.T., BIRD, A.R., SHEPHERD, S.J., GIBSON, P.R., MUIR, J.G. - **Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment.** Gut. Vol. 64, n° 1 (2015), 93–100.

(170) DONNELLAN, C.F., YANN, L.H., LAL, S. - **Nutritional management of Crohn's disease.** Therap Adv Gastroenterol. Vol. 6, n° 3 (2013), 231–242.

(171) GEARRY, R.B., IRVING, P.M., BARRETT, J.S., NATHAN, D.M., SHEPHERD, S.J., GIBSON, P.R. - **Reduction of dietary poorly absorbed short-chain carbohydrates (FODMAPs) improves abdominal symptoms in patients with inflammatory bowel disease-a pilot study.** J Crohns Colitis. Vol. 3 (2009), 8-14

(172) PEDERSEN, N., ANKERSEN, D.V., FELDING, M., WACHMANN, H., VÉGH, Z., MOLZEN, L., BURISCH, J., ANDERSEN, J.R., MUNKHOLM, P. - **Low-FODMAP diet reduces irritable bowel symptoms in patients with inflammatory bowel disease.** World J Gastroenterol. Vol. 23 (2017), 3356-3366.

- (173) MIJAN, M.A., LIM, B.O. - **Diets, functional foods, and nutraceuticals as alternative therapies for inflammatory bowel disease: Present status and future trends.** *World J Gastroenterol.* Vol. 24, n° 25 (2018), 2673-2685.
- (174) MAGNÚSDÓTTIR, S., RAVCHEEV, D., DE CRÉCY-LAGARD, V., THIELE, I. - **Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests co-operation among gut microbes.** *Front Genet.* Vol. 6 (2015), 148.
- (175) LUTHOLD, R.V., FERNANDES, G.R., FRANCO-DE-MORAES, A.C., FOLCHETTI, L.G., FERREIRA, S.R.G. - **Gut microbiota interactions with the immunomodulatory role of vitamin D in normal individuals.** *Metab. Clin. Exp.* Vol. 69 (2017), 76–86.
- (176) ANANTHAKRISHNAN, A.N., CAGAN, A., GAINER, V.S., CAI, T., CHENG, S.-C., SAVOVA, G., CHEN, P., SZOLOVITS, P., XIA, Z., DE JAGER, P.L., SHAW, S.Y., CHURCHILL, S., KARLSON, E.W., KOHANE, I., PLENGE, R.M., MURPHY, S.N., LIAO, K.P.- **Normalization of Plasma 25-hydroxy Vitamin D is Associated with Reduced Risk of Surgery in Crohn’s Disease.** *Inflamm. Bowel Dis.* Vol. 19, (2013), 1921–1927.
- (177) GARG, M., HENDY, P., DING, J.N., SHAW, S., HOLD, G., HART, A. - **The Effect of Vitamin D on Intestinal Inflammation and Faecal Microbiota in Patients with Ulcerative Colitis.** *J. Crohn’s Colitis.* Vol. 12, (2018), 963–972.
- (178) ZATOR, Z.A., CANTU, S.M., KONIJETI, G.G., NGUYEN, D.D., SAUK, J., YAJNIK, V., ANANTHAKRISHNAN, A.N. - **Pretreatment 25-hydroxyvitamin D levels and durability of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in inflammatory bowel diseases.** *JPEN.* Vol. 38 (2014), 385–391.
- (179) FIALHO, A., FIALHO, A., KOCHHAR, G., SHEN, B. - **Association between vitamin D deficiency and anemia in inflammatory bowel disease patients with ileostomy.** *J. Coloproctology.* Vol. 35, (2015), 139–145.
- (180) ANANTHAKRISHNAN, A.N., CHENG, S.C., CAI, T., CAGAN, A., GAINER, V.S., SZOLOVITS, P., SHAW, S.Y., CHURCHILL, S., KARLSON, E.W., MURPHY, S.N.; SHAW SY, CHURCHILL S, KARLSON EW, MURPHY SN, KOHANE I, LIAO, K.P. - **Association between reduced plasma 25-hydroxy vitamin D and increased risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases.** *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* Vol. 12 (2014), 821–827.
- (181) FLETCHER, J., COOPER, S.C., GHOSH, G., MARTIN HEWISON, M. - **The Role of Vitamin D in Inflammatory Bowel.** *Nutrients.* Vol. 11, n° 5 (2019), 1019.
- (182) SHARIFI, A., HOSSEINZADEH-ATTAR, M.J., VAHEDI, H., NEDJAT, S. - **A randomized controlled trial on the effect of vitamin D3 on inflammation and cathelicidin gene expression in ulcerative colitis patients.** *Saudi J Gastroenterol.* Vol. 22 (2016), 316-323.
- (183) HLAVATY, T., KRAJCOVICOVA, A., PAYER, J. - **Vitamin D therapy in inflammatory bowel diseases: who, in what form, and how much?** *J Crohns Colitis.* Vol. 9 (2015), 198-209.

- (184) MIMÉE, M., CITORIK, R.J, LU, T.K. - **Microbiome therapeutics - Advances and challenges.** *Adv Drug Deliv Rev.* Vol. 105 (2016), 44–54.
- (185) STEIDLER, L., HANS, W., SCHOTTE, L., NEIRYNCK, S., OBERMEIER, F. FALK, W., FIER, W., REMAUT, E. - **Treatment of murine colitis by *Lactococcus lactis* secreting interleukin-10.** *Science.* Vol. 289, n° 5483 (2000), 1352-1355.
- (186) ANDO H, LEMIRE S, PIRES DP, LU TK. - **Engineering Modular Viral Scaffolds for Targeted Bacterial Population Editing.** *Cell Syst.* Vol. 1, n° 3(2015), 187-196.
- (187) RILEY PA. - **Bacteriophages in autoimmune disease and other inflammatory conditions.** *Med Hypotheses.* 2004;62(4):493–8
- (188) MILLS S, SHANAHAN F, STANTON C, HILL C, COFFEY A, ROSS RP. - **Movers and shakers: influence of bacteriophages in shaping the mammalian gut microbiota.** *Gut Microbes.* Vol. 4, n° 1 (2013), 4-16.
- (189) DABROWSKA, K., SWITAŁA-JELEŃ, K., OPOLSKI, A., GÓRSKI, A. - **Possible association between phages, Hoc protein, and the immune system.** *Arch Virol.* Vol. 151, n° 2 (2006), 209–215.
- (190) GORSKI, A., WEBER-DABROWSKA, B. - **The potential role of endogenous bacteriophages in controlling invading pathogens.** *Cell Mol Life Sci.* Vol. 62, n° 5 (2005), 511–519.
- (191) PAJTASZ-PIASECKA E<sup>1</sup>, ROSSOWSKA J, DUŚ D, WEBER-DABROWSKA B, ZABŁOCKA A, GÓRSKI A. - **Bacteriophages support anti-tumor response initiated by DC-based vaccine against murine transplantable colon carcinoma.** *Immunol Lett.* Vol. 116, n° 1 (2008), 24–32.
- (192) PETROF, E.O., GLOOR, G.B., VANNER, S.J., WEESE, S.J., CARTER, D., DAIGNEAULT, M.C., BROWN. E.M., SCHROETER. K., ALLEN-VERCOE, E. - **Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection: 'RePOOPulating' the gut.** *Microbiome.* Vol. 1, n° 1 (2013), 3.
- (193) PETROF, E.O., KHORUTS, A. - **From stool transplants to next-generation microbiota therapeutics.** *Gastroenterology.* Vol. 146, n° 6 (2014), 1573–1582.
- (194) IANIRO, G., BIBBÒ, S., SCALDAFERRI, F., GASBARRINI, A., CAMMAROTA, G. - **Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease: beyond the excitement.** *Medicine (Baltimore)* Vol. 93, n°19, (2014), e97.

# ANEXOS

## Anexo 1

**Tabela 3.** - Classificação de Montreal para a Doença de Crohn Idade de diagnóstico, adaptado de <sup>47,48,50</sup>

Idade de diagnóstico	A1: <16 anos A2: entre 17 e 40 anos A3: >40 anos
Localização	L1: íleon L2: cólon L3: íleon+cólon L4: doença superior isolada*
Comportamento	B1: não estenosante, não penetrante B2: estenosante B3: penetrante P (acrescentado ao B1-B3 em caso de doença perianal concomitante)

\*adicionado ao L1-L3 em caso de doença gastrointestinal superior estar presente

## Anexo 2

**Tabela 4.** - Classificação de Montreal da CU (severidade), adaptado de <sup>47,48,50</sup>

Severidade	Definição
S0- Remissão clínica	Assintomática
S1- CU leve	Passagem de 4 ou menos fezes por dia (com ou sem sangue), ausência de doença sistêmica e marcadores inflamatórios normais
S2- CU moderada	Passagem de mais de 4 fezes por dia com sinais mínimos de toxicidade sistêmica
S3- CU severa	Passagem de pelo menos 6 fezes com sangue por dia, pulso>90 bpm, temperatura>37,5°C, hemoglobina<10,5g/100ml e marcadores inflamatórios>30mmHg

## Anexo 3

**Tabela 5.** - Classificação de Montreal da CU (extensão)<sup>51,52</sup>

Extensão	Anatomia
E1- proctite ulcerosa	Envolvimento limitado ao reto (limite proximal da inflamação é distal à junção retosigmóide)
E2- CU distal	Envolvimento limitado a uma porção do cólon e do reto distal à flexura esplênica
E3- UC extensa (pancolite)	Envolvimento estende-se proximal à flexura esplênica

## Anexo 4

**Tabela 9** – Ensaios clínicos utilizando probióticos para tratamento de DII, adaptado de<sup>122</sup>

<b>Autores</b>	<b>Diagnóstico</b>	<b>Número de doentes(P) ou Estudos(E)**</b>	<b>Probiótico</b>	<b>Regime terapêutico</b>	<b>Resultado</b>
Mardini and Grigorian, 2014	CU	n=5 (E) n =441 (P)	VSL#3 <sup>&amp;</sup>	Oral; 3.6 × 10 <sup>12</sup> CFU/dia <sup>§</sup>	53.4% de resposta clínica e 43.8% de remissão clínica
Tursi et al., 2010	CU	n =144 (P)	VSL#3 <sup>&amp;</sup>	Oral; 3.6 × 10 <sup>12</sup> CFU/dia; uma vez por dia durante 8 semanas	53.4% melhorias clínicas e 47.3% de remissão clínica
Sood et al., 2009	CU	n=147 (P)	VSL#3 <sup>&amp;</sup>	Oral; 3.6 × 10 <sup>12</sup> CFU/dose; duas vezes por dia durante 12 semanas	51.9% melhorias clínicas e 42.9% de remissão clínica às 12 semanas
Kruis et al., 2004	CU	n=327 (P)	<i>Escheria coli</i> Nissle 1917	Oral; 5–50 × 10 <sup>9</sup> bactérias viáveis; uma dose por dia durante 12 meses	Sem diferenças entre grupos tratados com probióticos e com mesalazina
Kato et al., 2004	CU	n=20 (P)	Leite fermentado(( <i>B. breve</i> , <i>B. bifidum</i> e <i>L. acidophilus</i> )	Oral; 10 <sup>9</sup> bactérias/dia; uma vez por dia durante 12 semanas	70% de resposta clínica e 40% de remissão clínica
Zocco et al., 2006	CU	n=187 (P)	<i>Lactobacillus</i> GG	Oral; 9 × 10 <sup>9</sup> bactéria viável/dose; duas vezes por dia durante 12 meses	Sem diferenças entre grupos tratados com probióticos e com mesalazina
Fujimori et al., 2007	DC	N=10 (P)	<i>B. breve</i> , <i>L. aseii</i> and <i>B. longum</i>	Oral; 75 × 10 <sup>9</sup> bactéria/dia; uma vez por dia por 13 (±4.5) meses	70% de resposta clínica e 60% de remissão clínica
Gupta et al., 2000	DC	n=4 (P)	<i>Lactobacillus</i> GG	Oral; 10 <sup>10</sup> CFU/dose; duas vezes por dia durante 6 meses	75% de melhora clínica às 4 e 12 semanas

DC, Doença de Crohn; CU: Colite Ulcerosa. \*Número total de pacientes para ensaios clínicos e número de estudos para análise sistemática ou meta-análise foram incluídos. #Inclui o número de pacientes de controlo. <sup>&</sup>VSL#3 é composto por *L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis* e *Streptococcus sulivarius subsp. thermophiles*. <sup>§</sup>duração dos tratamentos não disponível. Adaptado de <sup>122</sup>: