



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Valentina Henriques dos Reis

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “O Impacto da Doença Inflamatória Intestinal nas Complicações Neurológicas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Isabel Folhas e da Professora Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2021



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Valentina Henriques dos Reis

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “O Impacto da Doença Inflamatória Intestinal nas Complicações Neurológicas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Isabel Folhas e da Professora Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2021

Eu, Valentina Henriques dos Reis, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016238981, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “O Impacto da Doença Inflamatória Intestinal nas Complicações Neurológicas” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 13 de julho de 2021.

Valentina Henriques dos Reis

(Valentina Henriques dos Reis)

## **Agradecimentos**

Aos meus pais, pelo carinho e pelo conforto em todos os momentos.

À Professora Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna, pela disponibilidade e pela orientação na execução da Monografia.

À Dra. Isabel Maria Fresco Folhas pelo acolhimento, pelos conselhos e a toda a equipa técnica da Farmácia Isabel Folhas pela simpatia e pelos conhecimentos transmitidos.

A todos o meu: Obrigada!

## Índice

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

Lista de Abreviaturas .....	8
1. Introdução.....	9
2. Enquadramento.....	9
3. Análise SWOT .....	10
3.1. Pontos Fortes.....	10
3.1.1. Equipa técnica .....	10
3.1.2. Automatização da farmácia.....	10
3.1.3. Organização dos lineares .....	11
3.1.4. Reservas.....	12
3.1.5. Formações.....	13
3.1.6. Valormed .....	13
3.2. Pontos Fracos .....	14
3.2.1. Medição de parâmetros físicos e bioquímicos .....	14
3.2.2. Receitas manuais.....	15
3.2.3. Insegurança no atendimento .....	15
3.3. Oportunidades.....	15
3.3.1. Receitas sem papel .....	15
3.3.2. Substituição do <i>robot</i> .....	17
3.3.3. Sifarma.....	17
3.4. Ameaças .....	18
3.4.1. Falência do sistema informático .....	18
3.4.2. Locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica .....	19
3.4.3. Medicamentos esgotados.....	19
3.4.4. Redes sociais.....	20
4. Casos Práticos.....	21
4.1. Caso Prático I .....	21
4.2. Caso Prático II .....	21
4.3. Caso Prático III .....	22
5. Conclusão.....	23
6. Referências Bibliográficas.....	24

### Parte II - Monografia "O impacto da Doença Inflamatória Intestinal nas Complicações Neurológicas"

Lista de Abreviaturas .....	27
Resumo .....	28
Abstract .....	29
1. Introdução.....	30

2. Doença Inflamatória Intestinal.....	30
2.1. Etiologia da Doença Inflamatória Intestinal .....	33
2.2. Terapêutica Farmacológica da Doença Inflamatória Intestinal .....	33
2.2.1. Terapêutica Farmacológica da Doença de Crohn.....	34
2.2.2. Terapêutica Farmacológica da Colite Ulcerosa .....	35
3. Eixo Intestino-Cérebro .....	36
4. A Terapêutica Farmacológica da Doença Inflamatória Intestinal e as Complicações Neurológicas.....	40
4.1. Glucocorticoides.....	40
4.2. Tiopurinas.....	41
4.3. Inibidores do fator de necrose tumoral alfa .....	41
4.4. Metotrexato .....	42
4.5. Ciclosporina .....	42
4.6. Metronidazol .....	42
5. A Ansiedade e a Depressão na Doença Inflamatória Intestinal .....	43
5.1. Origem Inflamatória de Distúrbios de Humor.....	44
5.2. Efeitos da Modificação da Microbiota na Doença Inflamatória Intestinal.....	45
6. Os Eventos Tromboembólicos e a Doença Inflamatória Intestinal .....	45
7. Conclusões.....	48
8. Referências Bibliográficas.....	49

## **Parte I**

### **Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

## **Lista de Abreviaturas**

<b>AINE</b>	Anti-inflamatório não esteroide
<b>DCI</b>	Denominação Comum Internacional
<b>FIF</b>	Farmácia Isabel Folhas
<b>INFARMED</b>	Autoridade Nacional do Medicamentos e Produtos de Saúde, I. P.
<b>MICF</b>	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
<b>RSP</b>	Receita sem papel
<b>SMS</b>	Mensagem de texto para o telemóvel
<b>SNS</b>	Serviço Nacional de Saúde
<b>SPMP</b>	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
<b>SWOT</b>	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>

## **1. Introdução**

A farmácia comunitária é a face mais visível da profissão farmacêutica e é o primeiro local de procura em relação a questões de saúde. As farmácias são reconhecidas como locais de proximidade, de confiança e de dedicação profissional, o que reafirma a importância do farmacêutico comunitário na sociedade e como interveniente na área da saúde pública (Ordem dos Farmacêuticos, a). O estágio curricular é a oportunidade para pôr em prática os conhecimentos adquiridos ao longo dos anos de curso do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) e para ter contacto com a realidade profissional. O estágio curricular funciona como uma ferramenta de aquisição de experiência e de competências práticas para o futuro exercício da profissão.

A análise SWOT (*Stengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) é uma abordagem que permite identificar os pontos fortes e os pontos fracos inerentes a uma dada atividade bem como salientar as oportunidades e as ameaças, que apesar de externas à atividade, deverão constituir pontos de reflexão contribuindo para o desenvolvimento e crescimento de uma dada atividade. Neste sentido, o relatório de estágio apresenta uma análise SWOT paralela à minha visão crítica e as aprendizagens adquiridas ao longo do período de estágio e inclui casos práticos que além de demonstrarem a aplicação de conhecimentos adquiridos funcionaram como ferramenta de aprendizagem para o futuro exercício da profissão. Num primeiro momento do estágio tive oportunidade de contactar com a receção de encomendas, com a reposição de produtos, com o tratamento de reservas, com o controlo de *stocks* e prazos de validade, com o armazenamento e com o registo e regularização de notas de devolução de produtos. Num segundo momento do estágio tive a oportunidade de contactar com a dispensa de medicamentos e produtos de saúde, com a partilha de informação respeitante a questões de saúde, com a faturação e processamento do receituário e com a manutenção do *stock* de produtos existentes no PhamaShop24.

## **2. Enquadramento**

A Farmácia Isabel Folhas (FIF) encontra-se localizada na Rua Carolina Michaelis em Coimbra. A FIF distribui-se por dois andares: o rés-chão, composto pela zona de atendimento, pela zona de receção e armazenamento de encomendas, pelo *robot*, pelo gabinete de utente e pelas instalações sanitárias de uso dos clientes; e o piso superior, composto pelo gabinete de gestão, por um segundo gabinete de utentes, pelo laboratório, pela copa, pelas instalações sanitárias e pela zona de armazenamento de medicamentos excedentes. A FIF conta com uma

equipa de dez colaboradores estando voltada para satisfazer as necessidades da zona residencial adjacente e dos clientes de passagem dada à proximidade do centro comercial Alma Shopping e ao Pavilhão Mário Mexia, à data atual Centro de Vacinação contra a Covid-19 em Coimbra. A distribuição de medicamentos e produtos de saúde para a FIF é feita, maioritariamente, pela plural+udifar, pela Empifarma® e pela Cooprofar, sendo possível efetuar encomendas para outros distribuidores por grosso de medicamentos como a Alliance Healthcare™, a OCP Portugal e a Proquifa – Sociedade Químico Farmacêutica do Centro, de forma a assegurar o dever de fornecimento de medicamentos, atribuído às farmácias comunitárias. O horário de funcionamento da FIF é das 9h às 20h de segunda a sexta e das 9h às 13h aos sábados. De 20 em 20 dias a FIF efetua serviço permanente em conformidade com a deliberação da Autoridade Regional de Saúde do Centro.

### **3. Análise SWOT**

#### **3.1. Pontos Fortes**

##### **3.1.1. Equipa técnica**

Os farmacêuticos têm no exercício da sua profissão o objetivo de promover o bem-estar do doente em particular e do cidadão em geral e o dever de colaboração com as instituições de ensino na instrução prática da atividade farmacêutica, segundo a ética e a deontologia próprias da profissão farmacêutica (Lei n.º 131/2015, 2015). A equipa da FIF trabalha todos os dias no sentido de fornecer à população um serviço de excelência quer no aconselhamento e na prestação de serviços farmacêuticos, quer na colaboração com instituições de ensino, nomeadamente, com a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. A interajuda, o bom ambiente, a colaboração com os estagiários e o exemplo de profissionalismo da equipa da FIF contribuíram, sem dúvida nenhuma, para a minha aquisição de conhecimentos, para o meu crescimento e para minha evolução ao longo do estágio, quer a nível profissional, quer a nível pessoal e, no futuro, contribuirão para o exercício da profissão farmacêutica.

##### **3.1.2. Automatização da farmácia**

A automatização das farmácias tem por objetivo a otimização do armazenamento e da gestão de medicamentos e do espaço da farmácia. Dado a forma compacta, a substituição de gavetas deslizantes de armazenamento de medicamentos por um *robot* permite a economia de espaço que pode ser utilizado para ampliar outras zonas da farmácia. A possibilidade de alugar

o espaço contíguo à FIF para instalação do *robot* Apostore Cube® em 2014 permitiu o aumento da zona de atendimento em cerca de 37 m<sup>2</sup>. Desde então, a FIF é dotada de um *robot*, que procede à automatização dos processos de dispensa e armazenamento de medicamentos. O *robot* está interligado ao sistema de gestão e de atendimento da farmácia, o Sifarma®. Esta interligação permite um eficiente controlo de *stocks* e dos prazos de validade dos medicamentos armazenados no *robot*. O *robot* apresenta um leitor de códigos de barras através do qual reconhece o medicamento. No caso de a embalagem apresentar um código de barras, a inserção do prazo de validade tem de ser feita de forma manual, ao passo que se a embalagem apresentar um código bidimensional o *robot* assume automaticamente o prazo de validade da embalagem. Sempre que é dada entrada de uma encomenda através do *robot*, os *stocks* são automaticamente atualizados no Sifarma®, ao passo que os prazos de validade terão de ser posteriormente confirmados e inseridos manualmente no Sifarma®. Durante o atendimento o *robot* faz a gestão dos prazos de validade pelo que o medicamento dispensado é o correspondente ao de prazo de validade mais curto. O *robot* diminui o número de erros ocorridos durante o atendimento, uma vez que, os medicamentos são dispensados através da leitura do código de barras ou do código bidimensional do produto. O *robot* possibilita uma maior interação com o utente pelo facto de o farmacêutico não ter de se ausentar do balcão de atendimento para ir buscar os medicamentos solicitados. Além disso, o *robot* liberta o farmacêutico de tarefas como a reposição *stocks* nas gavetas deslizantes, que numa farmácia com um elevado movimento se releva uma tarefa muito dispendiosa.

A FIF dispõe, ainda, de outros dois automatismos, o CashGuard e o PharmaShop24. O CashGuard é um instrumento de fácil utilização que permite uma maior celeridade e um menor número de erros na realização de trocos. O PharmaShop24 permite a aquisição de produtos não medicamentosos e dispositivos médicos úteis em situações de emergência fora do período de funcionamento da farmácia. O PharmaShop24 assegura as condições de temperatura e humidade das exigências específicas dos medicamentos, nomeadamente, temperaturas até os 25°C e humidade até 60%.

### **3.1.3. Organização dos lineares**

O espaço físico da farmácia deve estar organizado de forma a permitir a movimentação das pessoas no interior da farmácia. A exposição e a organização de alguns produtos, como os medicamentos não sujeitos a receita médica e os produtos de saúde e de cosmética, aumenta a visibilidade e a identificação do produto por parte do utente, o que contribui para a satisfação das suas necessidades. A exposição de produtos pode ser acompanhada de

informação relevante acerca do produto o que contribui para o esclarecimento do utente. O balcão é o ponto mais apreciado para a divulgação de informação acerca de produtos. No entanto, este não pode conter informação em excesso, uma vez que o excesso de informação descredibiliza o exercício da profissão e impede a comunicação com o utente. Durante o estágio, a FIF procedeu à reorganização da exposição de produtos, segundo um planograma próprio, tendo em conta a movimentação das pessoas no interior da farmácia de forma a aumentar a visibilidade de determinados produtos.

O aumento da visibilidade e a divulgação de informação sobre produtos gera um diálogo entre o utente e o farmacêutico possibilitando o esclarecimento de dúvidas do utente acerca do próprio e o aconselhamento por parte do farmacêutico acerca do uso racional deste ou sobre outros que sejam mais adequados à situação do utente, gerando um sentimento de confiança, num primeiro instante, com o farmacêutico, e, num segundo momento, com a farmácia, podendo contribuir para a fidelização do utente a esta.

#### **3.1.4. Reservas**

Durante o atendimento existe a possibilidade de realização de reservas, isto é, de realizar encomendas instantâneas de produtos sem *stock* solicitados pelo utente. Neste processo é possível identificar o momento de receção de encomenda. Uma vez informado da data prevista de entrega da encomenda o utente decide se quer ou não proceder à sua reserva. Caso a pretenda efetuar, a encomenda instantânea é realizada e são recolhidos o nome e o contacto telefónico do utente. A maioria dos utentes prefere deixar a reserva paga, uma vez que, o procedimento de dispensa de uma reserva paga é mais simples que o procedimento de dispensa de uma reserva não paga. No final do atendimento é emitido um documento em duplicado que comprova a efetivação da reserva. O talão é cedido ao utente para o seu levantamento. O duplicado é afixado no quadro das reservas na zona de receção das encomendas de forma que aquando da receção de produtos sejam anexados ao produto reservado. Além disso, a informação contida no talão é transcrita para o livro das reservas no qual existe informação de todas as reservas efetuadas na farmácia e o seu respetivo estado. Após a receção da encomenda é necessário proceder à alteração do estado da reserva para disponível no Sifarma<sup>®</sup>, sendo guardados em locais pré-definidos. Regularmente ocorre uma revisão dos produtos reservados não levantados de forma a proceder à sua correta gestão e entrega.

### **3.1.5. Formações**

“A excelência do exercício profissional está associada ao acompanhamento dos desenvolvimentos na prática e na ciência farmacêutica, da legislação, das normativas profissionais e dos avanços tecnológicos relacionados com o uso do medicamento”. Para isso cada farmacêutico tem a responsabilidade profissional de atualização de conhecimentos e formação contínua (Ordem dos farmacêuticos, b).

A FIF incentiva os seus colaboradores a participar em formações que contribuam para a formação contínua da equipa, quer durante o período laboral quer durante o período pós-laboral. As formações em período laboral são previamente marcadas com o delegado da marca, consoante a agenda da farmácia. No dia marcado para a formação o delegado faz-se acompanhar do material necessário à formação. A possibilidade de esclarecimento de dúvidas com o delegado contribui para o melhor conhecimento do produto ou marca apresentada e, conseqüentemente, para um melhor aconselhamento farmacêutico. Alguns delegados proporcionam a oportunidade de a farmácia aceder a formações em formato online, numa versão mais cómoda, na qual é possível efetuar a escolha da data e da formação que o farmacêutico pretende realizar a cada momento. Durante o estágio tive oportunidade de participar numa formação em horário laboral, de ter acesso a formações *online* disponibilizadas no *site* da Academia Cosmética Activa Online, acerca de produtos de marcas que o grupo Cosmética Activa representa, nomeadamente, a Vichy<sup>®</sup>, La Roche Posay<sup>®</sup>, SkinCeuticals<sup>®</sup> e a CeraVe<sup>®</sup>, e de participar num *webinar* de formação científica da JABA Recordati<sup>®</sup>.

### **3.1.6. Valormed**

A Valormed é uma sociedade responsável pela gestão, pela recolha e pelo tratamento seguro dos resíduos de embalagens vazias de medicamentos e medicamentos fora de uso contribuindo para a proteção do ambiente e para a proteção da saúde pública. Nas farmácias comunitárias a intervenção da Valormed abrange a recolha dos resíduos de embalagens de medicamentos de uso humano e de uso veterinário, contendo ou não restos de medicamentos e produtos de veterinários para animais domésticos adquiridos nas farmácias comunitárias ou nos locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica, mas não abrange a recolha de agulhas ou seringas, aparelhos elétricos ou eletrónicos, material de penso ou radiografias. A sociedade Valormed promove junto da população campanhas de sensibilização nas quais refletem a importância da entrega de medicamentos em contentores adequados e não no lixo doméstico ou nos esgotos. Cada vez mais os cidadãos apresentam responsabilidade ambiental e aderem a campanhas de recolha de medicamentos, como é possível observar pelo aumento

das taxas de recolha de resíduos geridos pela Valormed (Valormed). A adesão ao programa Valormed representa a responsabilidade ambiental e de saúde pública da farmácia aderente e dos seus colaboradores e é cada vez mais apreciada pelo consumidor final. Além disso, a adesão ao programa Valormed abre porta a uma forma diferente, anexa ao exercício da profissão, de interação entre farmacêutico e o utente que passa pela consciencialização da importância da gestão e pelo correto encaminhamento dos resíduos de medicamentos, aquando da dispensa de medicamentos e aquando da recolha de medicamentos fora de uso na farmácia.

## **3.2. Pontos Fracos**

### **3.2.1. Medição de parâmetros físicos e bioquímicos**

Face à atual situação de pandemia de Covid-19 a FIF determinou não realizar, por período temporário, a determinação de parâmetros físicos e bioquímicos em gabinete de utente. Esta é, sobretudo, uma medida preventiva de situações de isolamento profilático dos colaboradores da FIF dado o ambiente fechado do gabinete de utente e a impossibilidade de manutenção da distância de segurança, dado a proximidade física necessária para a determinação dos parâmetros físicos e bioquímicos, em caso de contacto com pessoas diagnosticadas com Covid-19. À data, o isolamento profilático é uma medida de afastamento social a fim de limitar o contágio da doença a outras pessoas e é aplicado em situações de contacto com uma pessoa diagnosticada com Covid-19 ou em situações de diagnóstico de Covid-19 (SNS 24, a).

A medição de parâmetros físicos e bioquímicos contribui para a avaliação e acompanhamento do estado de saúde do utente e constitui uma importante fonte de interação entre o utente e o farmacêutico. A medição de parâmetros físicos e bioquímicos inicia-se com uma conversa com o utente, a fim de determinar os motivos que motivaram a sua determinação e culmina com o registo e discussão dos resultados obtidos, com esclarecimento de dúvidas do utente e abordagem de medidas relevantes para a manutenção do estado de saúde do utente. A existência de uma balança com capacidade de medição da pressão arterial permite a medição e o registo dos valores de pressão arterial, fora do ambiente do gabinete de utente. No entanto, dada a localização da balança na zona de atendimento, uma zona de passagem dos utentes da farmácia, muitos utentes não se sentem confortáveis durante e após a medição da pressão arterial, pelo que a interação com o utente está dificultada e os valores obtidos possam não corresponder, exatamente, aos valores reais.

### **3.2.2. Receitas manuais**

A prescrição excecional por via manual pode ocorrer nas seguintes situações “a) Falência do sistema informático; b) Inadaptação fundamentada do prescriptor, previamente confirmada e validade anualmente pela respetiva Ordem profissional; c) Prescrição ao domicílio e d) Outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês” (Portaria n.º 224/2015, 2015). A prescrição por via manual pode constituir uma fonte de erros, dada a falta de legibilidade do medicamento prescrito e da respetiva quantidade. Nestes casos, o diálogo com o utente e com a equipa da farmácia revelou-se uma ferramenta fundamental à correta dispensa dos medicamentos prescritos.

### **3.2.3. Insegurança no atendimento**

O atendimento ao público constituiu a fase mais desafiante do estágio. A inadequação da colocação da voz, aliada ao uso de máscara cirúrgica de proteção individual e aos acrílicos existentes na farmácia como medida de proteção contra a Covid-19, dificultavam a comunicação com o utente. A aplicação prática dos conhecimentos adquiridos ao longo dos anos de curso de MICF e a inexperiência de contacto com o público contribuíram para a hesitação no atendimento. Neste sentido, considero que apesar de toda a formação académica adquirida durante o curso de MICF ser indispensável ao exercício da profissão farmacêutica, seria importante a abordagem de formas de comunicação com o público em contexto real, de forma mais marcada, principalmente, nos anos próximos à realização do estágio curricular. A intervenção e o esforço demonstrado por toda a equipa da FIF, quer através da experiência com o contacto com o público e pelos conhecimentos científicos adquiridos ao longo dos anos de profissão, quer pelos conselhos que me foram dando contribuíram para tornar o atendimento mais fácil, mais confiante e mais objetivo.

## **3.3. Oportunidades**

### **3.3.1. Receitas sem papel**

A receita sem papel (RSP) ou prescrição eletrónica desmaterializada é um modelo eletrónico de receita médica na qual os dados constantes na receita estão registados num sistema eletrónico seguro, que se destina a todos os utentes beneficiários do Serviço Nacional de Saúde (SNS), estando implementada em todas as suas instituições. A informação referente à mesma é disponibilizada ao utente através do *e-mail*, da impressão do guia de tratamento, ou do envio de uma mensagem de texto para o telemóvel (SMS) permitindo a dispensa de

medicamentos e produtos de saúde de forma parcial em diferentes farmácias, uma vez que contem informação suficiente para aceder à receita numa farmácia. A informação referente à medicação e à posologia contida na RSP enviada por SMS pode ser obtida através do guia de tratamento disponível no Registo de Saúde Eletrónico na Área de Cidadão ou na aplicação MySNS Carteira ou pela solicitação da informação na farmácia. No caso de o utente apagar o SMS ou *e-mail* com informação referente à RSP, pode solicitar o reenvio através do contacto com a unidade de saúde ou pode consultar o guia de tratamento através do Registo de Saúde Eletrónico na Área de Cidadão ou na aplicação MySNS Carteira (SNS 24, b, c).

A preocupação dos utentes em relação às RSP é notória. As questões mais recorrentes acerca deste formato de receita médica são saber se a informação recebida por SMS é suficiente para abrir a receita na farmácia e saber o que está prescrito na RSP. Por vezes, o elevado número de linhas de prescrição e a prescrição por denominação comum internacional (DCI) dificulta a comunicação entre o farmacêutico e o utente, por um lado pelo facto de o utente, na maioria das vezes, conhecer o medicamento pelo nome comercial em vez da designação por DCI, e por outro lado, pelo facto de não ter um suporte escrito com toda a informação. Nestas situações, a farmácia pode imprimir o guia de tratamento, a partir do número da receita e dos códigos de acesso e dispensa fornecidos pelo utente. Desta forma, o utente pode, agora, em suporte escrito, acompanhar o farmacêutico na leitura da RSP e ir esclarecendo dúvidas em relação à correspondência entre DCI e nome comercial. No final, o utente fica com o guia de tratamento, impresso na farmácia, atualizado com o número de embalagens disponíveis para levantar numa próxima visita à farmácia. Esta medida é vantajosa para os utentes que recebam a informação relativa à RSP por SMS e que não tem possibilidade de aceder ao guia de tratamento, através da Área do Cidadão ou através da aplicação MySNS Carteira, saberem quais os medicamentos que ainda têm disponíveis para levantar na farmácia. Por vezes, as unidades de saúde além de enviarem a informação relativa à RSP por SMS fornecem, também, uma cópia do guia de tratamento. Esta prática pode gerar alguma confusão nos utentes, uma vez que, estes pensam ser detentores de receitas médicas distintas. Nestes casos, é importante esclarecê-lo que, apesar das duas apresentações distintas, é detentor de apenas de uma receita. Uma outra situação que gera, também, alguma confusão é o facto de, por vezes, o guia de tratamento não ser atualizado no final do atendimento. Nestas situações, o utente pensa estar ainda na posse da totalidade da receita e esta já ter sido levantada parcialmente ou na sua totalidade. A interação utente-farmacêutico decorrente destas situações é importante tanto para o utente como para o farmacêutico e pode resultar na fidelização de novos clientes para a farmácia.

### **3.3.2. Substituição do *robot***

Durante o estágio a FIF procedeu a substituição do *robot* Apostore Cube® pelo *robot* Gollman®, com maior capacidade de arrumação e maior eficiência. No período de transição os medicamentos armazenados no *robot* ficaram, temporariamente, armazenados num sistema de gavetas deslizantes, organizados por ordem alfabética. Durante este período tive a oportunidade de contactar com o sistema de organização presente num grande número de farmácias, o que considero ter sido uma mais-valia para a minha formação. Este período de transição permitiu identificar, de forma marcada, as vantagens da existência de um *robot* numa farmácia com um elevado número de atendimentos diários e, conseqüentemente, com um elevado número de produtos por encomenda diária. O armazenamento de medicamentos num sistema de gavetas deslizantes exige uma maior concentração durante o atendimento dada as diferentes formas de apresentação e dosagens de um mesmo princípio ativo. Como vimos, no *robot* os produtos são dispensados através da leitura do código de barras ou do código bidimensional do produto pelo que a probabilidade de erro é muito baixa. Além disso, a arrumação do elevado número de produtos diários por encomenda e a própria reposição nas gavetas é uma tarefa na qual é despendido muito tempo que poderia ser aproveitado na execução de outras tarefas. Como vimos, a reposição de produtos no *robot* é uma tarefa automatizada que nos liberta tempo para a execução de outras tarefas.

### **3.3.3. Sifarma**

A FIF tem instalados em todos os seus computadores as duas versões do sistema de gestão e de atendimento Sifarma®. Independentemente da versão do programa em que uma dada informação é registada fica disponível para acesso a partir das duas versões. No entanto, muitas das funcionalidades da nova versão não estão ainda disponíveis, pelo que o programa reencontra a resposta para a versão anterior. Relativamente ao módulo de atendimento, a nova versão do programa é mais intuitiva e interativa, dando um maior destaque à informação relativa ao cartão Saúde, que a versão anterior. A nova versão permite a edição da venda em todas as fases do atendimento independentemente de se tratar ou não de receitas médicas, ao passo que na versão anterior o programa não permite a edição da venda após a verificação dos produtos, uma vez que, o programa nesta fase já efetuou o seu registo. Durante o estágio tive a oportunidade de contactar com as duas versões do programa o que permitiu evidenciar algumas vantagens e algumas desvantagens de cada uma das versões.

### 3.4. Ameaças

#### 3.4.1. Falência do sistema informático

Os Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS) têm por objetivo a prestação de serviços partilhados nas áreas de sistemas de tecnologia de informação e comunicação e de assegurar a gestão do Centro de Controlo e Monitorização do SNS, no âmbito dos serviços partilhados de conferência de faturas de medicamentos, desde a receção de documentos de prescrição até ao apuramento do valor devido pelo SNS a um dado prestador, entre outras áreas de prestações de saúde (SPMS). Os SPMS são responsáveis pela coordenação do sistema de prescrição e dispensa eletrónica de medicamentos e pela completa desmaterialização do circuito de prescrição, dispensa e conferência de medicamentos (Despacho n.º 4322/2013, 2013). Para efeitos de dispensa eletrónica a Administração Central do Sistema de Saúde, IP, a Autoridade Nacional do Medicamentos e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED) e os SPMS, “definem os procedimentos a adotar no caso de falência do sistema informático de modo a garantir o acesso ao medicamento por parte do utente”. Situações em que “se mostre impossível a consulta da receita desmaterializada, a farmácia deve proceder à dispensa, de acordo com os procedimentos” definidos acima, sendo que “a dispensa só é possível numa única farmácia e de uma única vez” (Portaria n.º 284-A/2016, 2016). Os procedimentos a adotar no caso de falência informática são descritos no documento “Normas Técnicas de *softwares* de dispensa de medicamentos e produtos de saúde em Farmácia Comunitária”. A dispensa *offline* é “uma dispensa de medicamentos excecional aplicável às RSP, que apenas deve ser usada em situações de indisponibilidade de serviços ou problemas de comunicação que impeçam a comunicação com o sistema central de prescrições num período mínimo de 60 minutos”, isto é, em casos de falência do sistema informático de modo a garantir o acesso ao medicamento por parte do utente. Nestas situações, os “*softwares* de dispensa têm de ter a capacidade de ler os *QR codes* constantes do guia de tratamento, e de registar os dados de receita e da dispensa, para serem posteriormente carregados, no prazo máximo de uma hora após restabelecimento das comunicações”. A dispensa *offline* é registada no lote 98 para posterior monitorização. O sistema de dispensa *offline* não permite a dispensa de receitas não válidas e de substâncias psicotrópicas (SPMS, 2015).

Esta medida de exceção pode apenas ser aplicada a RSP nas quais o doente apresente o guia de tratamento impresso, via *e-mail* ou através da aplicação MySNS Carteira. A informação relativa às RSP enviadas por SMS não permitem a dispensa de medicamentos através desta via. Situações de falência transitória não abrangidas por esta situação podem

gerar situações de insatisfação do utente, uma vez que, não existe a possibilidade de disponibilizar o medicamento solicitado ao utente naquele momento.

### **3.4.2. Locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica**

A venda de medicamentos não sujeitos a receita médica pode ser feita “fora das farmácias em locais que cumpram os requisitos legais e regulamentares” de forma a facultar o acesso destes aos consumidores, “quer pelo aumento do número de pontos de venda, quer em termos de preço” (Decreto-Lei n.º 134/2005, 2005). O surgimento destes locais constituiu desde o início uma ameaça ao papel das farmácias e do farmacêutico junto da população. A venda de medicamentos não sujeitos a receita médica deve ser acompanhada de algumas questões de forma a permitir a dispensa do medicamento mais adequado à situação descrita pelo utente e deve ser, também, acompanhada de informação relativa à posologia, a possíveis contraindicações ou efeitos secundários de forma a nortear o uso racional do medicamento por parte do utente. A formação insuficiente dos profissionais presentes nos locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica pode levar à dispensa de medicamentos não adequados à situação o que pode contribuir para situações de risco tanto para o utente como para a saúde pública. A prática de preços mais baixos relativamente às farmácias pode contribuir para a banalização do uso do medicamento.

Durante o estágio na FIF contactei com algumas situações em que os utentes se deslocavam à farmácia no sentido de obter aconselhamento acerca de determinados produtos, no entanto acabavam por não efetivar a compra dada a diferença de preços verificada entre a farmácia e o local de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica. Pude ainda contactar com a situação inversa em que os utentes após aquisição de medicamentos nesses locais se deslocavam à farmácia a fim de esclarecer dúvidas em relação à utilização dos mesmos. Ambas as situações denotam o aconselhamento insuficiente prestado nesses locais e contribuem para a desvalorização do ato farmacêutico.

### **3.4.3. Medicamentos esgotados**

O titular de autorização de introdução no mercado deve notificar ao INFARMED as ruturas de existências, meramente transitórias, de fabrico ou fornecimento de um medicamento. Em caso de “medicamentos esgotados no circuito de distribuição, as farmácias comunitárias devem dar cumprimento ao dever de fornecimento dos medicamentos solicitados, empregando os meios necessários à obtenção do fornecimento dos medicamentos

esgotados junto dos distribuidores ou dos fabricantes”. Em caso de medicamentos esgotados na farmácia, “a farmácia deve providenciar o medicamento solicitado com a máxima brevidade possível (Deliberação n.º 021/CD/2011, 2011). A existência de diversos distribuidores por grosso de medicamentos é uma mais-valia para a farmácia, uma vez que, em situações de medicamentos esgotados na farmácia, a farmácia pode transferir encomendas entre os distribuidores de forma a assegurar o dever de fornecimento de medicamentos. Por vezes, nas situações em que o medicamento se encontra esgotado no circuito do medicamento, apesar dos meios empregues no sentido de obter o medicamento esgotado junto dos distribuidores, não é possível obtê-lo com a brevidade desejada podendo pôr em causa a notoriedade da farmácia e em risco a saúde dos utentes. Uma forma de ultrapassar a questão do medicamento esgotado é sugerir ao doente que naquele período opte por um medicamento similar ao prescrito, esta sugestão nem sempre é possível, devido a dadas exceções apresentadas na receita médica (“exceção a) do nº3 do artigo 6º - medicamento com margem ou índice terapêutico estreito” e “exceção b) do nº3 do artigo 6º - reação adversa prévia” (INFARMED, 2019)), e nem sempre é aceite pelo utente, sendo que nessas situações a farmácia fica com o nome e contacto telefónico do utente para que quando tiver na posse do medicamento esgotado possa avisar o utente para proceder ao respetivo levantamento.

#### **3.4.4. Redes sociais**

As redes sociais são ferramentas de comunicação benéficas para as empresas e para o esclarecimento de dúvidas do cidadão. A gestão das redes sociais é um desafio cada vez mais exigente e traduz-se numa tarefa consumidora de tempo. Ao nível da farmácia comunitária, as redes sociais podem ser usadas para partilhar informações úteis e simplificadas sobre saúde e sobre a correta utilização dos medicamentos. Face a situação atual, as redes sociais foram tomadas por um conjunto de notícias falsas que induzem o cidadão em geral e o doente em particular em erro em situações respeitantes a questões relativas à saúde. Neste contexto, as farmácias têm, agora, um desafio ainda mais exigente que passa pela seleção e pela publicação de informação bem documentada e não pela partilha da desinformação.

## **4. Casos Práticos**

### **4.1. Caso Prático I**

A chegada do inverno pode ser acompanhada por lesões da pele características da ação física do frio sobre os vasos sanguíneos superficiais. Estas lesões da pele são denominadas de frieiras. As frieiras são tipicamente associadas às extremidades distais do corpo, tais como dedos das mãos e dos pés, nariz e orelhas e podem causar prurido, bolhas, inchaço, fissuras e alterações da cor da pele. Como resposta ao frio, os vasos sanguíneos presentes na superfície da pele contraem, o que impede a circulação sanguínea até as extremidades do corpo o que leva ao aparecimento dos sintomas característicos das frieiras. Existe um conjunto de medidas que ajudam a prevenir o aparecimento das frieiras, nomeadamente, a limitação da exposição ao frio, a limitação de mudanças bruscas de temperatura e a manutenção da pele das extremidades do corpo hidratadas (Farmácias Portuguesas). Dado o inverno rigoroso sentido em todo o país, muitas foram as pessoas que procuraram aconselhamento na farmácia acerca destas lesões da pele. Durante o aconselhamento é importante transmitir ao utente a necessidade de manutenção da hidratação da pele. O Creme de Frieiras Akiliver<sup>®</sup> é um exemplo de um produto que além de assegurar a hidratação e a regeneração da pele, apresenta na sua composição um extrato de *Ginkgo biloba* que atenua a sensação de desconforto sentida nestas lesões da pele. Além disso, é importante alertar o utente que estas lesões da pele são situações passageiras que podem ser prevenidas. Neste sentido, o suplemento alimentar da BioActivo<sup>®</sup> Biloba Forte é um suplemento alimentar que pode auxiliar a prevenção destas lesões da pele, uma vez que, o uso tradicional da planta demonstrou o alívio da sensação de frio das mãos e dos pés, associados a problemas menores da circulação. É igualmente importante questionar o doente da toma de agentes anticoagulantes, uma vez que, a ingestão deste suplemento alimentar aumenta o efeito do anticoagulante, constituindo uma interação farmacodinâmica importante com relevância para a saúde do utente. Caso não existam contraindicações como gravidez ou alergia a algum dos componentes da formulação, a dose inicial de BioActivo<sup>®</sup> Biloba Forte pode ser de dois comprimidos por dia na primeira semana seguida de uma dose de manutenção de um comprimido por dia (Ema, 2015).

### **4.2. Caso Prático II**

Utente desloca-se à farmácia com queixas de dores nas articulações pede Voltaren 25<sup>®</sup> em cápsulas moles porque a pomada de Voltaren Emulgelex<sup>®</sup> que tem lá em casa não é suficiente para o alívio da dor. O Voltaren 25<sup>®</sup> cápsulas moles contém 25 mg de diclofenac de potássio e o Voltaren Emulgelex<sup>®</sup> contém 23,2 mg de diclofenac dietilamónio por cada grama

de pomada. O diclofenac é um anti-inflamatório não esteroide (AINE) usado no tratamento dos sinais e dos sintomas associados a dores nas articulações. A aplicação tópica de Voltaren Emulgelex<sup>®</sup> não deve exceder as duas aplicações diárias por um período superior a catorze dias, situações em que a dor não melhore ao fim de sete dias devem ser referenciadas ao médico, tal como indicado no Resumo das Características do Medicamento. Uma vez alertado para esta situação, o utente refere que antes de recorrer ao médico quer experimentar a medicação oral de Voltaren 25<sup>®</sup> para o alívio da dor. Decorrente da conversa com o utente, verifiquei que se tratava de um utente com hipertensão arterial. A toma concomitante de anti-hipertensores e AINEs pode levar à diminuição do efeito dos anti-hipertensores, quer pela inibição da síntese de prostanglandina a nível renal, quer pela retenção de fluídos provocada pelos AINEs, pelo que a toma de diclofenac não é recomendada nesta situação. Apesar de as dores nas articulações estarem associadas a fenómenos inflamatórios, dada a história clínica do utente, o aconselhamento passou pela dispensa de um medicamento não sujeito a receita médica, com função analgésica, nomeadamente, o paracetamol em comprimidos. Atendendo à dosagem de 500 mg de paracetamol e à idade do utente, o utente pode efetuar a toma de um a dois comprimidos, em dose única, no intervalo de 8 em 8 horas, não ultrapassando a dose máxima de seis comprimidos por dia, isto é, de 3000 mg de paracetamol por dia (INFARMED, 2020, 2021c, 2021d). Por fim, alertei o utente, para a necessidade de se deslocar ao médico em caso de permanência das dores nas articulações.

#### **4.3. Caso Prático III**

Utente jovem que se desloca à farmácia refere ter manchas claras na zona das costas iguais às que tem tido todos os anos por altura do início da exposição solar devidas à “micose da praia”. No entanto, apesar de conhecer o diagnóstico refere não se lembrar do tratamento usado em anos anteriores. A “micose da praia”, como é mais conhecida pelo cidadão em geral, é uma infeção fúngica da pele não contagiosa, designada de pitiríase versicolor, caracterizada por alterações na pigmentação da pele, que atinge sobretudo adolescentes e jovens adultos (NHS, 2018). O tratamento e prevenção da pitiríase versicolor passa pelo uso de antifúngicos tópicos, sob a forma de champôs, loções ou cremes, tais como o tedol<sup>®</sup> champô e o tedol<sup>®</sup> creme. O tedol<sup>®</sup> champô pode ser usado como um champô normal, sendo necessário uma atuação de cinco minutos antes de proceder ao enxaguamento, na zona da pele afetada uma vez por dia durante cinco dias em situações de tratamento e uma vez por dia durante três dias em situações de prevenção. O tedol<sup>®</sup> creme pode ser aplicado na zona da pele afetada durante duas a quatro semanas, podendo ser aplicado mais alguns dias após o desaparecimento dos

sintomas (INFARMED, 2021a, 2021b). Além de toda esta informação é importante referir ao utente que a limitação à exposição solar, o uso de roupas largas e a colocação de produtos não oleosos sob a pele são fatores que reduzem o risco de aparecimento da pitiríase versicolor.

## **5. Conclusão**

O estágio curricular em farmácia comunitária permite a sedimentação dos conhecimentos adquiridos ao longo dos anos de curso de MICE, possibilita o contacto com as tarefas diárias desempenhadas pelo farmacêutico, no âmbito da farmácia comunitária, e verifica a relevância de uma boa formação académica no futuro exercício da profissão. O estágio curricular funciona, então, como uma ferramenta complementar indispensável de aprendizagem que complementa as aprendizagens obtidas ao longo do curso de MICE. A oportunidade de estagiar na FIF e integrar uma equipa dotada de grande profissionalismo contribuiu, quer para a minha evolução ao longo do estágio, quer como uma ferramenta indispensável ao futuro exercício da profissão. Assim, concluo que o estágio curricular representa uma mais-valia para a formação de um farmacêutico, uma vez que, através da experiência prática complementa os conhecimentos teóricos adquiridos durante o curso de MICE.

## 6. Referências Bibliográficas

Decreto-Lei n.º 134/2005. Diário da República. I Série - A. 156 (05-08-16) 4763-4765.

Despacho n.º 4322/2013. Diário da República. II Série. 59 (13-03-25) 10427-10427.

Deliberação n.º 021/CD/2011. Conselho Diretivo do INFARMED, I.P.. 021 (11-01-27).

EMA (EUROPEAN MEDICINES AGENCY) – **European Union herbal monograph on *Ginkgo biloba L., folium***. Committee on Herbal Medicinal Products, 2015.

FARMÁCIAS PORTUGUESAS – **Frieiras – Proteger é o segredo**. Lisboa: Farmácias Portuguesas. [Acedido a 15 de junho de 2021]. Disponível na Internet: <http://farmaciasportuguesas.pt/menu-principal/beleza/cuidados-de-pele/frieiras-proteger-e-o-segredo.html>

INFARMED, I. P. (2019) – **Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde**. Lisboa: INFARMED.

INFARMED, I. P. – **Resumo das Características do Medicamento: ben-u-ron 500 mg comprimidos**. 2020. [Acedido a 15 de junho de 2021]. Disponível na Internet: <http://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

INFARMED, I. P. (2021a) – **Resumo das Características do Medicamento: Tedol 20 mg/g champô**. 2021. [Acedido a 15 de junho de 2021]. Disponível na Internet: <http://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

INFARMED, I. P. (2021b) – **Resumo das Características do Medicamento: Tedol 20 mg/g creme**. 2021. [Acedido a 15 de junho de 2021]. Disponível na Internet: <http://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

INFARMED, I. P. (2021c) – **Resumo das Características do Medicamento: Voltaren Emulgelex 23,2 mg/g gel**. 2021. [Acedido a 15 de junho de 2021]. Disponível na Internet: <http://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

INFARMED, I. P. (2021d) – **Resumo das Características do Medicamento: Voltaren 25, 25 mg, cápsulas moles**. 2021. [Acedido a 15 de junho de 2021]. Disponível na Internet: <http://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

Lei n.º 131/2015. Diário República. I Série. 173 (15-09-04) 7010-7048.

NHS (National Health Service) – **Pityriasis versicolor**. 2018. [Acedido a 15 de junho de 2021]. Disponível na Internet: <http://www.nhs.uk/conditions/pityriasis-versicolor/>

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS (a) – **Farmácia Comunitária**. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos. [Acedido a 12 de junho de 2021]. Disponível na Internet: <http://ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/>

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS (b) – **Desenvolvimento Profissional Contínuo**. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos. [Acedido a 12 de junho de 2021]. Disponível na Internet: [http://ordem dos farmacêuticos.pt/pt/formação-continua/desenvolvimento-profissional-continuo](http://ordemdosfarmaceuticos.pt/pt/formação-continua/desenvolvimento-profissional-continuo)

Portaria n.º 284-A/2016. Diário da República. I Série. 212 (16-11-04) 3908-(2)-3908-(11).

Portaria n.º 224/2015. Diário da República. I Série. 144 (15-07-27) 5037- 5043.

SNS 24 (Serviço Nacional de Saúde 24) (a) – **Isolamento**. Lisboa: Direção-Geral da Saúde, atua. 2021 [Acedido a 10 de junho de 2021]. Disponível na Internet: <http://sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/covid-19/isolamento/>

SNS 24 (Serviço Nacional de Saúde 24) (b) – **Guias da Saúde: Receita sem papel**. Lisboa: Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, atua. 2020. [Acedido a 10 de junho de 2021] Disponível na Internet: <http://sns24.gov.pt/guia/receita-sem-papel/>

SNS 24 (Serviço Nacional de Saúde 24) (c) – **Aceder à receita**. Lisboa: Governo da República Portuguesa – Ministério da Saúde, atua. 2020 [Acedido a 10 de junho de 2021] Disponível na Internet: <http://sns24.gov.pt/serviço/aceder-a-receita/#sec-0>

SPMS (Serviços Partilhados do Ministério da Saúde) – **Quem Somos**. Lisboa: Ministério da Saúde. [Acedido a 11 de junho de 2021]. Disponível na Internet: <http://spms.min-saude.pt/quem-somos/>

SPMS (Serviços Partilhados do Ministério da Saúde) (2015) – **Normas Técnicas de softwares de dispensa de medicamentos e produtos de saúde em Farmácia Comunitária**. Lisboa: SPMS.

VALORMED. Algés: Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos, Lda. [Acedido a 10 de junho de 2021]. Disponível na Internet: <http://valormed.pt>

## **Parte II**

### **Monografia**

“O Impacto da Doença Inflamatória Intestinal nas Complicações Neurológicas”

## Lista de Abreviaturas

<b>ASCA</b>	Anticorpo Anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , do inglês “ <i>Anti-Saccharomyces cerevisiae Antibodies</i> ”
<b>DII</b>	Doença Inflamatória Intestinal
<b>FNT<math>\alpha</math></b>	Fator de Necrose Tumoral Alfa
<b>pANCA</b>	Anticorpo Perinuclear Citoplasmático Antineutrófilo, do inglês “ <i>Perinuclear Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies</i> ”
<b>TLR</b>	Recetor <i>Toll-like</i> , do inglês “ <i>Toll-like Receptor</i> ”

## **Resumo**

A doença inflamatória intestinal (DII) é um problema grave de saúde com elevada prevalência e incidência crescente a nível mundial com grande impacto na qualidade de vida do doente. A DII compreende a doença de Crohn e a colite ulcerosa. Apesar de a etiologia da DII não ser totalmente conhecida, a inflamação característica da DII parece resultar da combinação de fatores de suscetibilidade genética, ambientais e imunológicos. A terapêutica da DII implica uma abordagem multidisciplinar cujo objetivo é a minimização da sintomatologia, da progressão e das complicações da DII de forma a aumentar a qualidade de vida do doente. Algumas das terapêuticas usadas parecem ser responsáveis pelo desenvolvimento de complicações extraintestinais nomeadamente de complicações neurológicas. Recentemente, descobriu-se que alterações ao nível da comunicação bidirecional entre o intestino e o cérebro e entre este e a microbiota intestinal podem estar na base de doenças a nível intestinal e a nível do sistema nervoso central. Por outro lado, a DII aumenta o risco de desenvolvimento de doenças como a depressão, ansiedade e os eventos tromboembólicos. Este trabalho focará as complicações neurológicas de algumas terapêuticas da DII, a influência do eixo intestino-cérebro no desenvolvimento de doenças a nível do sistema nervoso central, bem como o aumento do risco de desenvolvimento de ansiedade, depressão e eventos tromboembólicos na DII.

**Palavras-chave:** Doença inflamatória intestinal, complicações neurológicas, eventos tromboembólicos.

## **Abstract**

Inflammatory bowel disease (IBD) is a world health problem with high prevalence and significant impact on the patient's quality of life. Its incidence is increasing and IBD comprises Crohn's disease and Ulcerative Colitis. Even though the etiology of IBD is not yet fully understood, inflammation seems to result of a combination of genetic, environmental, and immunological factors. The therapeutics of IBD imply a multidisciplinary approach to decrease symptomatology, progression and complications and hence enhance the quality of life. Some drugs seem to be responsible for the extraintestinal complications namely neurologic complications. Recent researches evidenced that alterations at the level of the bidirectional communication between the brain and the gut and between this and the microbiome could be at the base of disease at the intestinal or central nervous system level. Furthermore, IBD rolls an important role in the development of certain diseases like, depression, anxiety, and thromboembolic events. Herein, the neurological complications of some IBD drugs, the influence of brain-gut axis in the development of disease at the central nervous system level, as well as the increased risk of the development of anxiety, depression, and thromboembolic events in IBD will be revised.

**Keywords:** Inflammatory bowel disease, neurological complications, thromboembolic events.

## **1. Introdução**

A doença inflamatória intestinal (DII) é uma doença crónica caracterizada pela inflamação intestinal e por sintomas extraintestinais com implicações na qualidade de vida do doente (Sairenji *et al.*, 2017). A terapêutica atual passa pelo uso de terapêuticas anti-inflamatórias e imunossupressoras, cujos efeitos secundários ao representarem importantes complicações extraintestinais da DII podem contribuir para a diminuição da qualidade de vida do doente (Vavricka *et al.*, 2015). A comunicação bidirecional existente entre o eixo intestino-cérebro e a microbiota intestinal contribuem para a manutenção da função cognitiva e para homeostasia intestinal. Alterações ocorridas ao nível deste eixo contribuem para o desenvolvimento de doenças a nível intestinal e a nível do sistema nervoso central (Carabotti *et al.*, 2015). A ansiedade e a depressão são fatores que contribuem para o aumento do risco da DII ao passo que a DII aumenta o risco da ansiedade e da depressão. Este aumento de risco parece dever-se à alteração da expressão de certas citocinas inflamatórias. Já o aumento do risco de eventos tromboembólicos parece dever-se a problemas de coagulação decorrentes dos processos de inflamação. Por sua vez a ansiedade, a depressão e os eventos tromboembólicos aumentam o risco da DII (Abautret-Daly *et al.*, 2018; Bonaz *et al.*, 2013; Owczarek *et al.*, 2014). Neste trabalho descrevem-se algumas das complicações neurológicas decorrentes do uso de terapêuticas da DII, a forma como a comunicação bidirecional intestino-cérebro pode modificar a função cerebral e a homeostasia intestinal bem como os fatores que levam a que o risco de certas doenças, como a ansiedade, a depressão e de eventos tromboembólicos esteja aumentado na DII e vice-versa.

## **2. Doença Inflamatória Intestinal**

A designação da DII compreende a doença de Crohn e a colite ulcerosa. A DII é caracterizada pela inflamação crónica intestinal cuja origem parece estar associada à desregulação da resposta do sistema imune às variações da microbiota intestinal. A abordagem da DII é multidisciplinar, uma vez que a DII representa um grande impacto na qualidade de vida dos doentes. A distinção clínica da doença de Crohn e da colite ulcerosa está dependente de exames clínicos, endoscópicos, histológicos e radiológicos (Sairenji *et al.*, 2017).

A doença de Crohn não tem atualmente cura e é caracterizada pela inflamação crónica intestinal que pode atingir diferentes áreas do trato gastrointestinal. A terapêutica farmacológica atual permite a redução de sinais e sintomas da doença e a manutenção da remissão da doença o que contribui para a qualidade de vida dos doentes (Sairenji *et al.*, 2017).

Além da terapêutica farmacológica, os doentes devem ser encorajados a deixar de fumar, a corrigir os défices nutricionais provocados pela DII e a monitorizar os efeitos adversos das terapêuticas farmacológicas da DII (ECCO, 2020).

Os sinais e sintomas da doença de Crohn dependem da severidade da doença e da localização/extensão da inflamação. Dor abdominal, diarreia aquosa, perda de peso e fadiga são considerados marcadores clássicos da doença de Crohn. A dor abdominal persiste durante vários anos antes do diagnóstico é, geralmente, acompanhada de cólicas e está associada a movimentos intestinais. Pode ser aguda ou severa, mimetizando a dor da apendicite, ou ter um início insidioso com períodos de exacerbação e remissão. A diarreia é geralmente aquosa. Quando existe envolvimento do cólon ou do reto a diarreia pode apresentar-se sanguinolenta. Tal como a dor abdominal, também, a diarreia é persistente e intermitente ao longo de vários anos antes do diagnóstico. A perda de peso e a fadiga estão intimamente relacionadas com a diarreia crónica, a mal absorção de nutrientes a nível intestinal e a anorexia derivada do medo de comer. Podem ser registadas febres baixas entre 37,5°C e 38,3°C, sendo que, febres mais altas podem ser indicativas de processos inflamatórios mais severos, que envolvam, por exemplo, a formação de fistulas ou de abscessos (Flynn *et al.*, 2019).

Por sua vez, a colite ulcerosa classifica-se de acordo com a área do colón afetado e com a extensão da inflamação. A colite ulcerosa pode ser classificada em proctite, colite esquerda e colite extensa. A remissão da colite ulcerosa ocorre quando o número de evacuações sanguinolentas é inferior a três ao dia, quando é verificada ausência de atividade da doença na endoscopia e de inflamação na biopsia. A terapêutica farmacológica da colite ulcerosa depende da gravidade da doença. A exacerbação da colite ulcerosa é designada de colite grave e representa uma situação de emergência médica, uma vez que, é uma condição clínica potencialmente fatal. A colite ulcerosa grave caracteriza-se pela presença de diarreia sanguinolenta com mais de seis evacuações por dia, ritmo cardíaco elevado, febre e marcadores de inflamação elevados (ECCO-EFCCA, 2017).

O facto de a inflamação ocorrer ao nível do cólon, torna a sintomatologia da colite ulcerosa menos heterogénea do que a da doença de Crohn. À semelhança da doença de Crohn, a severidade dos sintomas depende da extensão da inflamação. No entanto, o tempo decorrente entre o início dos sintomas e o diagnóstico é menor. A diarreia é a característica mais comum da colite ulcerosa e está associada ao rápido trânsito do conteúdo intestinal pelo cólon inflamado. A severidade da diarreia depende da extensão da inflamação e é, normalmente, pós-prandial. A presença de sangue nas fezes é, também, tipicamente associada à colite ulcerosa, no entanto, pode não ser observada em casos de doença menos graves. Em

doentes com colite ulcerosa podem ocorrer situações de colite fulminante ou tóxico megacólon com hemorragias severas ou perfuração da mucosa, situações que implicam tratamento hospitalar. Outras características da colite ulcerosa incluem tenesmo, dor abdominal, que alivia após a evacuação, fadiga, febre e perda de peso. Na colite ulcerosa o processo inflamatório observado ao nível do lúmen do cólon intestinal pode levar ao aparecimento de estenoses, em diferente número e em diferentes zonas do cólon intestinal, sendo mais comum na colite extensa. A estenose pode levar a dor abdominal, obstrução intestinal e ser indicativa de processos malignos (Flynn *et al.*, 2019).

Os sintomas extraintestinais das DIIs impactam qualidade de vida do doente e dividem-se em complicações extraintestinais e manifestações extraintestinais. As complicações extraintestinais são devidas à própria doença e respetiva terapêutica e incluem mal absorção de nutrientes, de vitaminas e minerais ao nível intestinal, osteoporose, neuropatias periféricas e efeitos secundários das terapêuticas farmacológicas utilizadas na DII (Vavricka *et al.*, 2015). As manifestações extraintestinais afetam o sistema musculoesquelético, a pele, os olhos, os rins, os pulmões e o sistema hepatobiliar (Levine *et al.*, 2011) e resultam de respostas imunes sobre o próprio organismo. As alterações verificadas a nível intestinal na DII permitem a translocação de bactérias intestinais para outros locais do organismo. Nestas situações, a reposta imune não distingue os epítomos bacterianos dos epítomos do próprio organismo o que desencadeia respostas imunes responsáveis pelo aparecimento das manifestações extraintestinais. O aparecimento de manifestações extraintestinais pode ser anterior ou posterior ao diagnóstico da DII. A presença de uma manifestação extraintestinal é um fator de risco para o aparecimento de outras manifestações extraintestinais (Vavricka *et al.*, 2015). As manifestações extraintestinais são menos frequentes na colite ulcerosa do que na doença de Crohn (Levine *et al.*, 2011).

Atualmente, existe um conjunto de testes disponíveis que permitem avaliar a sintomatologia, atividade, a progressão e o diagnóstico da DII. São também conhecidos alguns biomarcadores úteis na avaliação da progressão da DII, do risco de complicações e da resposta à terapêutica. A título de exemplo, o anticorpo perinuclear citoplasmático antineutrófilo (pANCA) e o anticorpo anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) são biomarcadores usados na identificação do risco de complicações da doença de Crohn, nomeadamente, do risco de formação de abscessos e de fistulas. O aumento da concentração de calprotectina fecal e de lactoferrina na colite ulcerosa prevê a ativação da colite ulcerosa num prazo de doze meses, ao passo que na doença de Crohn esta previsão é dada pelo aumento da proteína C reativa e da velocidade de sedimentação do eritrócito (Lewis, 2011).

## **2.1. Etiologia da Doença Inflamatória Intestinal**

Apesar de a origem da DII ainda não estar totalmente esclarecida, existem fatores genéticos, ambientais, entre outros que contribuem para a inflamação intestinal. Foram já identificadas mais de 201 mutações genéticas associadas ao desenvolvimento da DII. A evidência sugere que parentes, em primeiro grau, de doentes com DII têm um risco acrescido de vir a desenvolver a doença (Flynn *et al.*, 2017). Na DII existe uma alteração no equilíbrio da barreira intestinal. Nomeadamente na doença de Crohn a atividade dos macrófagos está diminuída o que leva à inativação dos neutrófilos permitindo uma maior translocação de bactérias pelo intestino (Ramos *et al.*, 2019). Nas DIIs existe uma exacerbação da resposta imune mediada pelas células T. Na doença de Crohn a inflamação é devida à resposta exacerbada das células T1-auxiliares e T17-auxiliares, que medeiam a secreção de citocinas pró-inflamatórias, interleucina 17, interferão gama e fator de necrose tumoral alfa (FNT $\alpha$ ) que perpetuam o ciclo de inflamação. Na colite ulcerosa, a exacerbação da resposta imune é devida as células T2-auxiliares que medeiam a ativação das células B e das células T-efetoras (Flynn *et al.*, 2017). Os fatores ambientais, tal como o consumo de dietas ricas em ácidos gordos saturados e carnes processadas, são também importantes para o desenvolvimento da DII. Por outro lado, dietas ricas em fibras têm demonstrado uma diminuição do risco de doença de Crohn (Flynn *et al.*, 2017), uma vez que a metabolização pela microbiota intestinal de dietas ricas em fibras origina ácidos gordos de cadeia curta com propriedades anti-inflamatórias (Ramos *et al.*, 2019). Alguns medicamentos, tais como, antibióticos e os contraceptivos orais, são também fatores de risco da DII (Flynn *et al.*, 2017). O uso de antibióticos pode alterar a microbiota intestinal responsável pelo desenvolvimento do sistema imune o que pode constituir um fator de risco para DII (Ramos *et al.*, 2019). Os estrogénios, presentes nos contraceptivos orais, estimulam a proliferação celular, o sistema imune adaptativo, a formação de coágulos sanguíneos e a modificação da função barreira intestinal o que pode contribuir patogénese e progressão da DII (Khalili *et al.*, 2013).

## **2.2. Terapêutica Farmacológica da Doença Inflamatória Intestinal**

À data, ainda não é conhecida uma cura para a DII. A terapêutica farmacológica da DII passa pelo controlo da sintomatologia, pela diminuição da progressão e das complicações da doença e, conseqüentemente, pelo aumento da qualidade de vida dos doentes. A terapêutica da doença inflamatória intestinal é distinta na colite ulcerosa e na doença de Crohn (Sairenji *et al.*, 2017).

### 2.2.1. Terapêutica Farmacológica da Doença de Crohn

A terapêutica farmacológica da doença de Crohn têm como objetivo a redução da sintomatologia, a indução da remissão da doença, a minimização dos efeitos sistêmicos e a modificação do curso da doença. As estratégias terapêuticas da doença de Crohn são controversas (Sairenji *et al.*, 2017). No entanto, sabe-se que a inflamação crónica não tratada leva a resultados clínicos pouco satisfatórios, pelo que se aconselha uma abordagem precoce de forma a prevenir futuras complicações (ECCO, 2020). A escolha da abordagem terapêutica depende dos fatores de risco, da atividade, da localização, da severidade e da presença de complicações e é, também, baseada nos objetivos terapêuticos, nos efeitos secundários e na adesão à terapêutica (Sairenji *et al.*, 2017). É necessário monitorizar o curso da doença, através de biomarcadores nomeadamente, da proteína C reativa, e proceder a ajustes de terapêutica, de forma, a prevenir a progressão da doença. Além disso, devem ser corrigidas deficiências nutricionais e deve ser feita a monitorização dos efeitos secundários associados à terapêutica (ECCO, 2020).

A sulfassalazina e a messalazina (aminossalicilatos) são os fármacos mais usados nas formas menos severas da doença de Crohn. Comparativamente à colite ulcerosa, o uso de aminossalicilatos na doença de Crohn é controversa, uma vez que em ensaios clínicos esta terapêutica revela apenas benefícios modestos em relação a grupos controlo e não ser efetiva na manutenção da remissão da doença de Crohn (Pithadia *et al.*, 2011). A budenosina é recomendada na indução de remissão da doença de Crohn ligeira a moderada limitada ao íleon terminal e ao colon ascendente (ECCO, 2020). A budenosina, um potente glucocorticoide com ação anti-inflamatória, tem demonstrado uma maior efetividade que a sulfassalazina e que a messalazina e uma efetividade semelhante à prednisolona, com um menor número de efeitos adversos (Sairenji *et al.*, 2017). O uso de antibióticos pode ser considerado na prática clínica como terapêutica adjuvante ao uso de imunossuppressores na doença de Crohn perianal com formação de fistulas ou como terapêutica de curto curso da doença de Crohn ativa, uma vez que alguns ensaios clínicos sugerem que a terapêutica antibiótica apresenta benefícios clínicos ligeiros na doença de Crohn ativa. Por vezes, a terapêutica antibiótica pode ser usada por períodos até três meses. No entanto, dada a baixa evidência de benefício demonstrada e dado os efeitos secundários das terapêuticas antibióticas as *guidelines* produzidas pela Organização de Europeia de Crohn e Colite não recomendam o uso de antibióticos na terapêutica da doença de Crohn. A ciprofloxacina e metronidazol são os mais utilizados (Ledder *et al.*, 2018; Sairenji *et al.*, 2017).

Os glucocorticoides são usados na doença moderada a severa e têm uma maior capacidade de indução de remissão do que a sulfasalazina e a messalazina (Sairenji *et al.*, 2017). Os glucocorticoides são moléculas pertencentes ao grupo dos corticosteroides com atividade anti-inflamatória, a curto prazo e imunossupressora, a longo prazo. Os glucocorticoides são moléculas capazes de alterar a expressão génica envolvida nos processos inflamatórios, suprimindo a resposta inflamatória. O uso prolongado de glucocorticoides pode levar à imunossupressão do doente e, conseqüentemente, a uma maior probabilidade de desenvolvimento de infeções; para além disso também leva ao aumento de peso, obesidade e retenção de líquidos. Apesar destes efeitos secundários reportados os glucocorticoides são os fármacos recomendados na indução da remissão e na manutenção da remissão da doença de Crohn. Por oposição, o uso de tiopurinas não é recomendado enquanto o metotrexato pode ser administrado a doentes com terapêuticas esteroides que não podem ser sujeitos a cirurgia (ECCO, 2020; Torres *et al.*, 2017).

A terapêutica da DII passa também pelo uso de terapêuticas biológicas, particularmente, pelo uso de anticorpos monoclonais contra o FNT $\alpha$ , o infliximab, o adalimumab e o certolizumab. O infliximab, o adalimumab e o certolizumab são anticorpos monoclonais com elevada afinidade para o FNT $\alpha$ , o qual está envolvido na resposta anti-inflamatória. A terapêutica com anticorpos monoclonais é recomendada na indução e na manutenção da remissão clínica da doença de Crohn em doentes que não respondam à terapêutica convencional. Em doentes cujo prognóstico da doença seja mau, pode ser introduzida este tipo de terapêutica de forma a diminuir o risco de cirurgia, hospitalização ou futuras complicações. Atendendo ao caráter anti-inflamatório e imunossupressor deste tipo de terapêuticas é necessário proceder à sua monitorização e prevenir infeções oportunistas (ECCO, 2020; Torres *et al.*, 2017).

### **2.2.2. Terapêutica Farmacológica da Colite Ulcerosa**

A terapêutica farmacológica da colite ulcerosa tem como objetivo a indução da remissão e prevenção das exacerbações da colite ulcerosa tendo em conta a gravidade e a extensão da inflamação. Os aminossalicilatos tópicos são usados na proctite e na colite esquerda ligeira a moderada. Os corticosteroides tópicos podem ser usados como alternativas terapêuticas em doentes intolerantes a terapêuticas com aminossalicilatos tópicos. Associações de aminossalicilatos tópicos e orais podem ser usadas quando não ocorre remissão da doença com terapêuticas tópicas de aminossalicilatos usadas isoladamente (Adams *et al.*, 2013; Ungaro *et al.*, 2017).

Os aminossalicilatos orais são usados na colite ulcerosa ligeira a moderada. Caso não seja atingida a remissão com aminossalicilatos orais pode ser considerado o uso de glucocorticoides orais. Os inibidores do FNT $\alpha$  podem ser usados em situações de colite ulcerosa ligeira a moderada refratária a terapêuticas com glucocorticoides orais. A terapêutica de manutenção da remissão da colite ulcerosa depende do fármaco pelo qual foi atingida a remissão da doença. Isto é, caso a remissão da doença tenha sido atingida com aminossalicilatos orais, a terapêutica de manutenção deve ser feita com doses mais baixas de aminossalicilatos orais. Caso a remissão tenha sido atingida com glucocorticoides orais a terapêutica de manutenção deve ser feita com tiopurinas. Caso a remissão tenha sido atingida com inibidores do FNT $\alpha$  a terapêutica de manutenção deve ser feita com doses mais baixas do mesmo biofármaco (Adams *et al.*, 2013; Ungaro *et al.*, 2017).

Situações de colite ulcerosa grave, dor intensa, distensão abdominal, hemorragia ou sintomatologia sistêmica severa representam situações de emergência médica com consequente tratamento hospitalar. Nestas situações, devem ser tidos em consideração estados de megacólon tóxico e evitados fármacos que potencializem o risco desta complicação. Na maioria dos casos deve-se preferir a nutrição entérica e a administração de terapêutica corticosteroide intravenosa. Caso não ocorra resposta clínica dentro de três dias com corticoides intravenosos, deve ser iniciada terapêutica com ciclosporina, tacrolímus ou infliximab. A ciclosporina deve ser evitada em doentes com baixos níveis de colesterol ou magnésio, dado o elevado risco de efeitos secundários neurológicos, o infliximab é mais fácil de usar e tem um menor número de efeitos secundários que a ciclosporina. Os antibióticos podem, também, ser considerados na doença severa. Doentes hospitalizados e refratários ao tratamento agressivo devem ser acompanhados na consulta cirúrgica (Flynn *et al.*, 2019). Caso não ocorra resposta clínica a nenhuma destas abordagens terapêuticas, deve ser considerada a realização de uma colectomia no prazo de quatro a sete dias, de forma a diminuir a probabilidade de complicações decorrentes da cirurgia (ECCO-EFCCA, 2017).

### **3. Eixo Intestino-Cérebro**

O eixo intestino-cérebro consiste na comunicação bidirecional entre o sistema nervoso central e o sistema nervoso entérico, isto é, é o eixo que estabelece comunicação entre os centros emocionais e cognitivos do cérebro e as funções gastrointestinais periféricas. O eixo intestino-cérebro assegura a homeostasia intestinal e uma equilibrada função cognitiva.

Como intervenientes destacam-se o sistema nervoso central, o sistema nervoso autónomo, o sistema nervoso entérico e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (Carabotti *et al.*, 2015).

O sistema nervoso autónomo é responsável pelo controlo das ações involuntárias do organismo, tais como a respiração, o batimento cardíaco e a digestão. A integração no sistema nervoso central de informação proveniente do sistema gastrointestinal é feita através do sistema nervoso autónomo. O nervo vago, composto por fibras aferentes e eferentes, é a forma mais rápida de comunicação entre o intestino e o cérebro através do sistema nervoso autónomo (Bonaz *et al.*, 2013). Dependendo da localização, as fibras aferentes do nervo vago têm capacidade de detetar forças de tensão, de estiramento e, até moléculas provenientes do intestino, tais como, metabolitos bacterianos, hormonas intestinais, e neurotransmissores (Cryan *et al.*, 2019). O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal é o eixo do sistema neuro-endócrino responsável pela coordenação da resposta ao *stress* e é uma das principais vias de comunicação não neuronal entre o cérebro e o intestino. Perante um distúrbio na homeostase, o hipotálamo liberta a hormona libertadora de corticotropina que por sua vez estimula a libertação da hormona adrenocorticotropina pela hipófise que uma vez lançada para a circulação sanguínea estimula a libertação de glucocorticoides ao nível do córtex das glândulas adrenais (Cryan *et al.*, 2019; Zhao *et al.*, 2018). A ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, pelo *stress*, modifica a composição da microbiota intestinal tanto diretamente como indiretamente através da modificação do meio intestinal (Carabotti *et al.*, 2015). As formas de comunicação aqui apresentadas permitem que o cérebro influencie as atividades das células intestinais, tais como, a imunidade, a permeabilidade e a secreção de muco.

Recentemente, descobriu-se que a microbiota intestinal desempenha uma forte influência no eixo intestino-cérebro. A comunicação bidirecional entre a microbiota intestinal e o eixo intestino-cérebro é conseguida através de sinalização neuronal, imunológica e endócrina, entre outras moléculas de sinalização e pelos próprios metabolitos microbianos. A microbiota intestinal desempenha funções metabólicas e fisiológicas que contribuem para a manutenção de uma microbiota intestinal saudável e para a manutenção de uma função satisfatória do sistema nervoso central e vice-versa. Alterações ao nível da microbiota intestinal têm sido associadas a doenças do foro neuropsiquiátrico, tais como depressão, ansiedade, autismo e esquizofrenia (Abautret-Daly *et al.*, 2018), enquanto alterações ao nível do sistema nervoso central provocam alterações no muco, motilidade, permeabilidade intestinal e função imunológica intestinal (Carabotti *et al.*, 2015).

O sistema nervoso entérico expressa um conjunto de recetores, designados de recetores *Toll-like* (TLR) capazes de reconhecer moléculas microbianas, os TLR2 e os TLR4,

de responder ao RNA viral e aos lipopolissacarídeos bacterianos expressos pelas bactérias gram negativas, os TLR3, TLR7 e TLR4. Apesar de se reconhecer a importância da expressão destes receptores na normal função do sistema nervoso entérico, ainda não é conhecida a forma como os metabolitos microbianos tem acesso direto ao sistema nervoso entérico, sob condições fisiológicas, dada a integridade da barreira intestinal (Cryan *et al.*, 2019).

O trato gastrointestinal contém um elevado número de células do sistema imunitário responsável pela identificação e pela eliminação de organismos patogénicos, protegendo, desta forma, o organismo. As células imunológicas comunicam entre si e com a microbiota intestinal através de contacto físico direto e através da secreção/libertação de citocinas, neurotransmissores, entre outros, com capacidade de modificação de mensagens transportadas pelos neurónios vagais ou espinais aferentes responsáveis pela comunicação com o cérebro. A microbiota intestinal influencia a população relativa, a migração, e a função de vários tipos de células imunitárias; contribui para o normal funcionamento e maturação das células imunológicas do sistema nervoso central (microglia) as quais são responsáveis por processos inflamatórios e pela remodelação neuronal. No entanto, os mecanismos pelos quais a microbiota intestinal modula a resposta imune inata e adaptativa, em processos inflamatórios, de infeção e de *stress*, ainda não estão totalmente esclarecidos (Cryan *et al.*, 2019).

As células enteroendócrinas assumem uma grande importância na manutenção da homeostase intestinal, uma vez que, contactam diretamente com os constituintes presentes no lúmen intestinal e com os metabolitos da microbiota intestinal (Cryan *et al.*, 2019). As células enteroendócrinas tem capacidade de libertar péptidos biologicamente ativos responsáveis pela modulação da resposta ao nível do eixo intestino-cérebro. Por exemplo, a libertação de galantamina ao nível das células enteroendócrinas estimula a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal que por sua vez pode modificar o microambiente intestinal (Carabotti *et al.*, 2015).

A existência de vias neuronais, como é o caso do nervo vago, entre o sistema nervoso entérico e o sistema nervoso central e a capacidade de as fibras aferentes do nervo vago detetarem moléculas provenientes do intestino, tais como, metabolitos bacterianos, hormonas intestinais, e neurotransmissores permite prever que fatores derivados do lúmen intestinal e da microbiota intestinal possam influenciar não só a função intestinal, mas também a função do sistema nervoso central. Neste sentido, certas moléculas sintetizadas a nível da microbiota intestinal, como é o caso de alguns neurotransmissores, aminoácidos de cadeia curta, ácidos gordos de cadeia curta, e peptidoglicanos, tem capacidade de influenciar o comportamento, a memória e a aprendizagem do hospedeiro ou até de provocar lesões ao nível do sistema

nervoso e alterar os circuitos neuronais. Por sua vez, muitas das moléculas referidas anteriormente têm capacidade de modificar a expressão e a composição da microbiota intestinal. A Tabela I apresenta alguns exemplos relativos a essas interações (Cryan *et al.*, 2019; Osadchiy *et al.*, 2019).

A serotonina, um metabolito do triptofano, é um exemplo de um neurotransmissor envolvido na comunicação bidirecional entre o intestino e o cérebro. Modificações ao nível da composição da microbiota intestinal influenciam os mecanismos de sinalização da serotonina uma vez que modificam a quantidade de triptofano disponível para a síntese de serotonina ao nível do sistema nervoso central. Inevitavelmente, isto traz implicações na neurotransmissão entre o sistema nervoso entérico e o central, podendo desencadear alterações comportamentais (O'Mahony *et al.*, 2015). A noradrenalina é um neurotransmissor envolvido no estado de alerta, no comportamento e na cognição do indivíduo. A presença de noradrenalina a nível intestinal aumenta o crescimento, a formação de biofilme e a virulência de bactérias patogénicas que necessitam de ferro para o seu crescimento, como a *Escherichia coli* O157:H7. Na presença de noradrenalina ocorrem trocas de ferro ao nível das transferrinas o que permite a aquisição de ferro e consequente aumento de virulência destas bactérias (Strandwitz, 2018).

**Tabela I** – Tabela relativa a alterações verificadas a nível intestinal e a nível cerebral decorrentes da disponibilidade de determinados neurotransmissores, aminoácidos e ácidos gordos de cadeia curta a nível intestinal.

<b>Disponibilidade de neurotransmissores, aminoácidos e ácidos gordos de cadeia curta a nível intestinal</b>	<b>Alterações a nível intestinal e a nível cerebral</b>
Alterações na disponibilidade de precursores de neurotransmissores ao nível da microbiota intestinal.	Alterações no comportamento do hospedeiro.
Resposta a neurotransmissores a nível intestinal.	Alterações na microbiota intestinal.
Aminoácidos de cadeia curta sintetizados pela microbiota intestinal.	Alteram a sobrevivência das células do sistema nervoso.
Ácidos gordos de cadeia curta.	Manutenção da função gastrointestinal, da memória e do processo de aprendizagem.
Diminuição de ácidos gordos de cadeia curta em amostra fecais.	Alterações na fisiologia cerebral ou no comportamento.

#### 4. A Terapêutica Farmacológica da Doença Inflamatória Intestinal e as Complicações Neurológicas

Como referido anteriormente, os sintomas extraintestinais da DII dividem-se em manifestações e complicações extraintestinais. Entre as complicações extraintestinais destacam-se as complicações neurológicas como uma importante causa de morbilidade da DII. Os efeitos secundários da terapêutica usada na DII pode ser um dos fatores subjacentes a estas complicações neurológicas (Casella *et al.*, 2014). Nesta secção destacam-se algumas das complicações neurológicas associadas aos efeitos secundários da terapêutica farmacológica da DII, como verifica a Tabela 2.

**Tabela 2** – Principais complicações neurológicas de fármacos indicados para a doença inflamatória intestinal.

Fármaco	Indicação	Complicação Neurológica	Referência
Glucocorticoides	Fármacos de segunda linha na doença inflamatória intestinal	Alterações de humor, défices de memória e psicoses	(Moghadam-Kia <i>et al.</i> , 2010)
Tiopurinas	Fármacos usados na manutenção da remissão da colite ulcerosa atingida com glucocorticoides orais	Abcessos espinais epidurais	(Casella <i>et al.</i> , 2014)
Inibidores do fator de necrose tumoral alfa	Fármacos usados na doença inflamatória intestinal refratária a glucocorticoides orais	Exacerbação de doenças neurológicas pré-existentes Desmielinização central	(Casella <i>et al.</i> , 2014) (Kemanetzoglou <i>et al.</i> , 2017; Tejera-Segura <i>et al.</i> , 2017)
Metotrexato	Terapêutica adjuvante de glucocorticoides orais da doença de Crohn na impossibilidade de cirurgia	Síndrome encefalopatia posterior reversível Leucoencefalopatia	(Casella <i>et al.</i> , 2014) (Casella <i>et al.</i> , 2014)
Ciclosporina	Fármaco usado na colite ulcerosa grave	Neurotoxicidade	(Casella <i>et al.</i> , 2014)
Metronidazol	Terapêutica adjuvante ao uso de imunossuppressores	Neuropatia Periférica	(Singh <i>et al.</i> , 2013; Goolsby <i>et al.</i> , 2018; Zois <i>et al.</i> , 2010)

##### 4.1. Glucocorticoides

Os glucocorticoides apresentam um amplo espetro de efeitos adversos, nos quais se incluem, infeções, miopatias, osteoporose e ainda alterações cutâneas, metabólicas,

cardiovasculares e ao nível do sistema nervoso central. No caso do sistema nervoso central, os efeitos adversos mais reportados são alterações de humor, défices de memória e psicoses. Os glucocorticoides podem exacerbar condições psiquiátricas pré-existentes, pelo que se torna importante a obtenção da história clínica do indivíduo antes de iniciar a terapêutica com glucocorticoides. O défice de memória induzido pelo uso de glucocorticoides é verificado pela comparação com grupos placebo e ocorre tipicamente após três meses do início da terapêutica. A psicose induzida pelo uso de glucocorticoides é reversível em cerca de 90% dos casos com a diminuição da dose administrada, mas os restantes 10% dos casos necessitam de terapêutica antipsicótica. A obtenção da história clínica, a monitorização dos efeitos secundários e a delineação de estratégias no sentido de reverter ou prevenir alguns dos efeitos secundários das terapêuticas glucocorticoides são estratégias fundamentais para a melhoria da qualidade de vida dos doentes sob terapêutica glucocorticoide (Moghadam-Kia *et al.*, 2010).

#### **4.2. Tiopurinas**

Os abscessos espinais epidurais são complicações neurológicas raras decorrentes do uso de tiopurinas. O risco desta complicação neurológica está aumentado em doentes de Crohn que além de submetidos a terapêuticas com tiopurinas apresentem fatores de risco, tais como fistulas retroperitoneais ou abdominiais (Casella *et al.*, 2014).

#### **4.3. Inibidores do fator de necrose tumoral alfa**

O uso de inibidores do FNT $\alpha$  na DII parece estar associado à indução ou à exacerbação de doenças neurológicas, pelo que devem ser consideradas todas as alternativas terapêuticas disponíveis na DII em doentes com condições pré-existentes (Casella *et al.*, 2014). O FNT $\alpha$  ao nível do sistema nervoso central é responsável quer pela indução da resposta inflamatória quer pela proliferação e sobrevivência dos oligodendrócitos. Os inibidores do FNT $\alpha$  são responsáveis pela diminuição da resposta inflamatória. No entanto, a atividade destes biofármacos é também responsável pela diminuição da proliferação celular dos oligodendrócitos, pelo aumento da atividade das células T periféricas com capacidade de penetração no sistema nervoso central e pelo aumento da quantidade de FNT $\alpha$  ao nível do sistema nervoso central o que parece contribuir para a desmielinização verificada a nível central decorrente do uso destas terapêuticas (Kemanetzoglou *et al.*, 2017; Tejera-Segura *et al.*, 2017).

#### **4.4. Metotrexato**

A terapêutica com metotrexato está associada a dois tipos de neurotoxicidade: a síndrome de encefalopatia posterior reversível, caracterizada por sintomatologia não específica, dores de cabeça, convulsões, distúrbios visuais, estado mental alterado e coma; e a leucoencefalopatia, caracterizada por convulsões, dores de cabeça e confusão mental. No primeiro caso, a sintomatologia ocorre devido à acumulação do metotrexato na barreira hematoencefálica, após três a sete anos do início do tratamento. No segundo caso, a sintomatologia parece dever-se a modificações na matéria branca localizada no cerebelo, na sequência da deficiência em ácido fólico. A terapêutica com metotrexato deve ser acompanhada de suplementação com ácido fólico de forma a evitar possíveis efeitos neurológicos (Casella *et al.*, 2014).

#### **4.5. Ciclosporina**

A neurotoxicidade é um dos efeitos adversos mais frequentes decorrentes do uso de ciclosporina e caracteriza-se por sintomas como, cefaleias, convulsões tonturas, neuropatia sensorial periférica, síndromes psicóticas, confusão, alucinações e alterações de humor. A patogênese da neurotoxicidade é ainda pouco conhecida (Casella *et al.*, 2014).

#### **4.6. Metronidazol**

A neuropatia periférica é uma das complicações neurológicas mais frequentemente reportada na DII. A neuropatia periférica pode ser devida à deficiência em vitamina B12 (devidas à mal absorção observada a nível intestinal) ou ao uso de metronidazol (Singh *et al.*, 2013). A neuropatia periférica induzida pelo metronidazol é pouco frequente em terapêuticas inferiores a quatro semanas. A avaliação da frequência de ocorrência de neuropatia periférica induzida pelo metronidazol é feita através da dose total em gramas. Dose totais inferiores a 42 gramas de metronidazol revelam um baixo risco de neuropatia periférica com possível reversão após descontinuação da terapêutica. Ao passo que dose totais superiores a 42 gramas ou terapêuticas superiores a quatro semanas estão associadas a um maior risco de neuropatia periférica (Goolsby *et al.*, 2018). O dano neuronal parece dever-se aos radicais livres formados durante o metabolismo do metronidazol. Além disso, a capacidade de ligação do metronidazol e dos seus metabolitos ao ácido ribonucleico parece inibir a síntese proteica e ser responsável pela degeneração dos axónios (Goolsby *et al.*, 2018). Por vezes, a terapêutica da doença de Crohn implica o uso de terapêutica antibiótica por períodos longos que podem perdurar até

três meses. Nestas situações, o estado neurológico do doente deve ser monitorizado (Zois et al., 2010).

## **5. A Ansiedade e a Depressão na Doença Inflamatória Intestinal**

A ansiedade e a depressão são consideradas perturbações mentais comuns com impacto no humor e nos sentimentos. São condições de saúde diagnosticáveis, relativamente prevalentes na população e distintas de sentimentos negativos que possam ocorrer de vez em quando ao longo da vida. A ansiedade pode alternar de ligeira a grave e na duração dos sintomas. Na maioria das vezes, é considerada uma doença crónica dada a longa duração de persistência dos sintomas (DGS, 2017). A ansiedade é caracterizada por uma predisposição do indivíduo para a possibilidade de ocorrência de cenários negativos perante situações novas (Craske et al., 2009). A preocupação excessiva com tarefas do dia-a-dia característica de distúrbios de ansiedade impacta a função fisiológica do indivíduo. Distúrbios de sono, tensão muscular, sintomas gastrointestinais e dores de cabeça crónicas são os sintomas físicos mais reportados em distúrbios de ansiedade (Locke et al., 2015). A depressão pode afetar pessoas de qualquer idade. Certos acontecimentos ou doenças podem aumentar o risco de depressão. A depressão é caracterizada por tristeza, perda de interesse por coisas que estimulavam o indivíduo, perturbações de sono ou de apetite, cansaço ou baixa concentração, o que prejudica a capacidade de a pessoa lidar com as atividades e pessoas durante o dia-a-dia. Na forma mais grave a depressão pode levar ao suicídio (DGS, 2017).

A suscetibilidade de desenvolver doenças do foro psiquiátrico, tais como, a depressão depende da combinação de fatores genéticos, e do *stress* sentido ao longo da vida. A ativação da resposta ao *stress* está dependente da avaliação da situação por parte do indivíduo. A avaliação é influenciada pela forma como cada indivíduo lida com uma dada situação, pela experiência de vida, e pelos recursos disponíveis para lidar com uma dada situação. Recentemente, surgiu a evidência experimental e clínica de que a exposição ao *stress* pode levar a depressão e, conseqüentemente contribuir para as recidivas sintomáticas da DII, verificando que fatores psicológicos desempenham um papel na fisiologia, no curso da DII e na perceção de saúde de um dado indivíduo (Bonaz et al., 2013). Por outro lado, a DII está associada a um maior número de casos de ansiedade, dor, *stress* e depressão comparativamente à restante população (Abautret-Daly et al., 2018), o que diminui a qualidade de vida, a função psicológica e o bem-estar individual. A doença ativa está associada a um maior número de sintomas de ansiedade, depressão e *stress* do que a doença inativa, pelo que se sugere que a atividade da doença é um fator determinante para o desenvolvimento da

depressão, mais do tipo de DII (Bonaz *et al.*, 2013). O diagnóstico de depressão pode ser anterior ou posterior ao diagnóstico de DII pelo que ainda não é possível estabelecer uma relação casual entre as duas patologias. No entanto, o diagnóstico de depressão parece ser anterior ao início dos sintomas na colite ulcerosa e posterior na doença de Crohn. Na colite ulcerosa a depressão parece dever-se ao facto de o doente viver com uma doença intestinal não diagnosticada enquanto na doença de Crohn a depressão parece dever-se aos sintomas ou à terapêutica da doença de Chron (Abautret-Daly *et al.*, 2018).

O *stress* pode modificar funções intestinais, tais como, a permeabilidade e a motilidade devido à ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, à estimulação do sistema nervoso simpático e inibição do sistema nervoso parassimpático. As células imunes presentes na barreira intestinal têm capacidade de responder a hormonas libertadas durante a ativação do eixo hipotálamo-hipófise adrenal, o que altera a expressão de citocinas inflamatórias (Rampton, 2011). A ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal pode promover o desenvolvimento da depressão devido à diminuição dos níveis sinápticos de serotonina no cérebro e à diminuição da libertação de fator neurotrófico derivado do cérebro, responsável pela manutenção da função neuronal. A depressão aumenta o risco de doenças inflamatórias, tais como a DII, uma vez que aumenta os níveis de citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente da proteína C reativa e do FNT $\alpha$  intervenientes dos processos inflamatórios observados na DII (Bonaz *et al.*, 2013; Brzozowski *et al.*, 2016; Abautret-Daly *et al.*, 2018). Apesar de serem necessários mais estudos, as terapêuticas antidepressivas parecem desempenhar um papel importante no curso da DII e na melhoria da qualidade de vida dos doentes, quer pela redução de sintomas de ansiedade e de depressão, quer pela diminuição da expressão de citocinas inflamatórias tais como o FNT $\alpha$  (Macer *et al.*, 2017).

### **5.1. Origem Inflamatória de Distúrbios de Humor**

A inflamação tem um papel fundamental na fisiopatologia das perturbações do humor. Um dos aspetos comuns às doenças de perturbações do humor, tais como a esquizofrenia, a depressão e a doença bipolar, é o aumento de citocinas pró-inflamatórias. Reciprocamente, o risco de perturbações do humor é maior em condições clínicas com origem inflamatória, tais como a DII, artrite reumatoide, psoríase, doenças cardiovasculares e diabetes. A indução de estados pró-inflamatórios em indivíduos saudáveis resulta em estados comportamentais caracterizados pela presença de sintomas semelhantes aos sentidos em perturbações depressivas tais como, letargia, distanciamento social, anorexia e anedonia. Embora os sintomas apresentados nesta situação clínica serem semelhantes aos presentes em

perturbações depressivas e ambos terem uma origem inflamatória são considerados situações clínicas distintas (Abautret-Daly *et al.*, 2018).

## **5.2. Efeitos da Modificação da Microbiota na Doença Inflamatória Intestinal**

Acredita-se que a microbiota intestinal desempenha um papel importante na patogênese da DII. Na DII é observada disbiose da microbiota intestinal. Muitos dos genes de suscetibilidade para a doença inflamatória intestinal estão relacionados com o reconhecimento e o processamento dos microrganismos. Os antibióticos estão relacionados com uma redução efetiva dos sintomas da doença inflamatória intestinal. Como descrito anteriormente, existe uma relação entre a microbiota saudável e a função satisfatória do sistema nervoso central. A quebra de homeostase entre a comunicação bidirecional entre o sistema nervoso central e o intestino, devido à DII, pode levar a consequências no sistema nervoso. O desequilíbrio observado na microbiota de doentes com doença inflamatória intestinal pode ser um alvo terapêutico. A manipulação da microbiota pode ser feita com prebióticos ou probióticos. Apesar de a DII ser uma doença multifatorial, a restauração da microbiota intestinal pode ser vantajosa em alguns doentes. Probióticos demonstram eficácia na indução de remissão e aumento do tempo de remissão na colite ulcerosa, o que não se verificou na doença de Crohn. De forma igual, os prebióticos demonstraram redução da inflamação e indução de remissão na colite ulcerosa, enquanto os resultados de redução da atividade da doença e inflamação na doença de Crohn são controversos. O uso da modulação da microbiota por prebióticos e probióticos, como terapia não invasiva, e a respetiva reposta na doença de Crohn e na colite ulcerosa tem de ser alvo de um maior número de estudos no futuro (Abautret-Daly *et al.*, 2018).

## **6. Os Eventos Tromboembólicos e a Doença Inflamatória Intestinal**

O sangue é um tecido composto pelo plasma, glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas. As doenças que afetam o sangue podem ser agudas ou crónicas, ter origem genética ou serem consequência de outras doenças. Os coágulos sanguíneos são massas de sangue formadas devido à agregação de plaquetas, proteínas e células sanguíneas. Em situações normais, a formação de coágulos sanguíneos tem como objetivo parar uma hemorragia sendo que uma vez cumprida essa função, os coágulos são destruídos. Em situações de doença o organismo pode produzir coágulos sanguíneos não desejados, em número elevado, com

formas irregulares ou não ter capacidade de os destruir, provocando situações de perigo, uma vez que, bloqueiam o fluxo sanguíneo para determinadas partes do corpo (Medlineplus, 2016).

O risco de eventos tromboembólicos está significativamente aumentado em DII e é dependente da extensão da inflamação, do envolvimento do cólon, da presença de complicações e exacerbações da DII (Owczarek *et al.*, 2014). Os eventos tromboembólicos representam complicações graves com implicação na mortalidade e na morbidade da DII, uma vez que, podem ocorrer em qualquer idade, de forma repentina e em ambos os sexos (Zois *et al.*, 2010). Por sua vez, a formação de coágulos sanguíneos de pequenas dimensões em regiões intestinais não inflamadas parecem contribuir para a progressão da DII (Owczarek *et al.*, 2014).

O mecanismo pelo qual ocorre a formação de coágulos sanguíneos na DII ainda não está totalmente esclarecido. Fatores hereditários, tais como problemas na coagulação, e adquiridos, estado inflamatório, mobilização, desidratação, cirurgia, terapêutica glucocorticoide, parecem contribuir para o aumento do risco de eventos tromboembólicos na DII (Zezos, 2014).

Problemas na coagulação, tais como trombocitose, elevados níveis de fibrinogênio, fibrino peptídeo A, fatores V e VIII de coagulação, deficiência de fator III antitrombina e da proteína S livre, parecem estar na origem da formação de trombos na DII (Zois *et al.*, 2010).

Promovida por mediadores inflamatórios, a vasculite observada na DII parece aumentar a formação de coágulos sanguíneos quer a nível sistémico, contribuindo para os eventos tromboembólicos, quer a nível intestinal, contribuindo para a progressão da doença, uma vez que, a presença de mediadores inflamatórios contribui para a perpetuação da inflamação (Zezos, 2014).

Os próprios corticosteroides usados na terapêutica da DII são fatores de risco para a formação de coágulos sanguíneos, uma vez que, aumentam os níveis de fator von Willebrand e do fator inibidor do ativador do plasminogénio tipo I (Crous-Bou *et al.*, 2016). Na cascata de coagulação o fator de von Willebrand inibe a degradação do fator VIII ativado da via intrínseca o que promove a ativação do fator X, da fibrina e, conseqüentemente, da formação do coagulo sanguíneo. Por outro lado, o fator inibidor do ativador do plasminogénio tipo I impede a formação de plasmina, interveniente na degradação da fibrina e, conseqüentemente, na degradação do coagulo sanguíneo, isto é, apresenta atividade antifibrinolítica (Palta *et al.*, 2014).

A formação de coágulos sanguíneos, a nível da artéria cerebral, leva manifestações neurológicas, tais como dor de cabeça, paresia unilateral ou bilateral, convulsões focais ou generalizadas, ou disfasia. As sequelas são devastadoras podendo muitas vezes levar à morte do indivíduo (Casella *et al.*, 2017). Apesar da idade jovem a que DII está associada e do risco de sequelas, ainda não estão disponíveis orientações clínicas de profilaxia de formação de coágulos sanguíneos (Zhao *et al.*, 2018). Paralelamente, ocorre a alteração do microambiente intestinal, como aumento da permeabilidade da barreira gastrointestinal, alteração da motilidade intestinal, disbiose, necrose epitelial intestinal e perda de neuronal entérica. A presença de proteína ligadora de lipopolissacarídeos, uma das proteínas responsável pela ativação da resposta inflamatória, denota a disfunção da barreira gastrointestinal, além de funcionar como um fator preditivo da inflamação e do risco de infeções. Por sua vez, a disbiose intestinal está associada à severidade do défice neurológico observado nestes doentes (Zhao *et al.*, 2018).

O risco de eventos tromboembólicos está, também, dependente de fatores adquiridos pelo que se prevê que a diminuição dos mesmos contribua para a diminuição do risco de eventos tromboembólicos. Por exemplo, o risco de eventos tromboembólicos está diminuído com a diminuição do número de hospitalizações (Zois *et al.*, 2010).

A Tabela 3 representa as relações entre a ansiedade, a depressão e os eventos tromboembólicos e a DII discutidos ao longo do trabalho.

**Tabela 3** – Relação entre os principais fatores de risco e as respectivas consequências referentes à interação entre a ansiedade, depressão e eventos tromboembólicos e a doença inflamatória intestinal.

<b>Fator de risco</b>	<b>Consequência</b>	<b>Referência</b>
Fatores genéticos, a atividade da doença inflamatória intestinal, o stress e a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal	Podem levar a depressão.	(Bonaz <i>et al.</i> , 2013; Rampton, 2011)
Ansiedade e depressão	Aumenta o risco da doença inflamatória intestinal.  Pode levar a recidivas sintomáticas da doença inflamatória intestinal.	(Bonaz <i>et al.</i> , 2013; Brzozowski <i>et al.</i> , 2016; Abautret-Daly <i>et al.</i> , 2018)  (Bonaz <i>et al.</i> , 2013)
Doença inflamatória intestinal ativa	Aumenta o risco de ansiedade e depressão.  Está associada a disbiose intestinal.	(Bonaz <i>et al.</i> , 2013)  (Abautret-Daly <i>et al.</i> , 2018)
Doença inflamatória intestinal	Aumenta o risco de eventos tromboembólicos devido a fatores hereditários (problemas na coagulação) ou adquiridos (terapia glucocorticoide, número de hospitalizações).	(Owczarek <i>et al.</i> , 2014; Zezos, 2014; Zois <i>et al.</i> , 2010; Crous-Bou <i>et al.</i> , 2016; Palta <i>et al.</i> , 2014; Zois <i>et al.</i> , 2010)
Eventos tromboembólicos a nível intestinal	Contribuem para a progressão da doença inflamatória intestinal.	(Owczarek <i>et al.</i> , 2014; Zezos, 2014)

## 7. Conclusões

Concluindo, DDIs englobam doenças multifatoriais que exigem uma abordagem terapêutica multidisciplinar. Os efeitos secundários das terapêuticas da DII são fatores importantes que contribuem para morbilidade da DII. Alterações ao nível do eixo intestino-cérebro representam fatores importantes na etiologia de doenças quer a nível intestinal, quer a nível sistémico. A DII é um fator de risco para o desenvolvimento da depressão, ansiedade e eventos tromboembólicos. São necessários mais estudos para descrever os mecanismos pelos quais as alterações no eixo intestino-cérebro levam ao desenvolvimento de doenças a nível intestinal e ao nível do sistema nervoso central e os mecanismos pelos quais os antidepressivos podem contribuir como terapêutica adjuvante da DII. Por fim, e à semelhança do que ocorre noutras doenças, é necessário proceder a investigação no sentido de desenvolver moléculas terapêuticas mais eficazes no controlo da doença e com um menor número de efeitos secundários de forma a melhorar a qualidade de vida dos doentes com esta e outras doenças.

## 8. Referências Bibliográficas

ABAUTRET-DALY, Áine; DEMPSEY, Elaine; PARRA-BLANCO, Adolfo; MEDINA, Carlos; HARKIN, Andrew – **Gut-brain actions underlying comorbid anxiety and depression associated with inflammatory bowel disease**. *Acta Neuropsychiatrica*. 30:5 (2018) 275-296.

ADAMS, Stephen M.; BORNEMANN, Paul H. – **Ulcerative Colitis**. *American Family Physician*. 87:10 (2013) 699-705.

BONAZ, Bruno L.; BERNSTEIN, Charles N. – **Brain-Gut Interactions in Inflammatory Bowel Disease**. *Gastroenterology*. 144:1 (2013) 36-49.

BRZOZOWSKI, Bartosz; MAZUR-BIALY, Agnieszka; PAJDO Robert; KWIECIEN, Sławomir; BILSKI, Jan; ZWOLINSKA-WCISLO, Malgorzata; MACH Tomasz; BRZOZOWSKI, Tomasz – **Mechanisms by which Stress Affects the Experimental and Clinical Inflammatory Bowel Disease (IBD): Role of Brain-Gut Axis**. *Current Neuropharmacology*. 14:8 (2016) 892-900.

CARABOTTI, Marilia; SCIROCCO, Annunziata; Maselli, Maria A.; SEVERI, Carola – **The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems**. *Annals of Gastroenterology*. 28:2 (2015) 203-209.

CASELLA, Giovanni; TONTINI, Gian E.; BASSOTTI, Gabrio; PASTORELLI, Luca; VILLANACCI, Vincenzo; SPINA Luisa; BALDINI Vittorio; VECCHI Maurizio – **Neurological disorders and inflammatory bowel diseases**. *World Journal of Gastroenterology*. 20:27 (2014) 8764-8782.

CRASKE, Michelle G.; RAUCH, Scott L.; URSANO, Robert; PRENOVEAU, Jason; PINE, Daniel; ZINBARG, Richard E. – **What is an anxiety disorder?**. *Depression and Anxiety*. 26:12 (2009) 1066-1085.

CRYAN, John F.; O'RIORDAN, Kenneth J.; COWAN, Caitlin S.M.; SANDHU, Kiran V.; BASTIAANSEN, Thomaz F.S.; BOEHME, Marcus; CODAGNONE, Martin G.; CUSSOTTO, Sofia; FULLING, Christine; GOLUBEVA, Anna V.; GUZZETTA, Katherine E.; JAGGAR, Minal; LONG-SMITH, Caitriona M.; LYTE, Joshua M.; MARTIN, Jason A.; MOLINERO-PEREZ, Alicia; MOLONEY, Gerard; MORELLI, Emanuela; MORILLAS, Enrique; O'CONNOR, Rory; CRUZ-PEREIRA, Joana S.; PETERSON, Veronica L.; REA Kieran; RITZ, Nathaniel L; SHERWIN Eoin; SPICHAK, Simon; TEICHMAN, Emily M.; VAN DE WOUW, Marcel; VENTURA-SLIVA, Ana

P.; WALLACE-FITZSIMONS, Shauna E.; HYLAND Niall; CLARKE Gerard; DINAN, Timothy G. – **The microbiota-gut-brain-axis**. *Physiological Reviews*. 99:4 (2019) 1877-2013.

CROUS-BOU, Marta; HARRINGTON, Laura B.; KABRHEL, Christopher – **Environmental and genetic risk factors associated with venous thromboembolism**. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 42:8 (2016) 808-820.

DGS (Direção-Geral da Saúde) – **Depressão e outras perturbações mentais comuns: enquadramento global e nacional e referência de recurso em casos emergentes**. Lisboa: Direção-Geral da Saúde, 2017.

ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation), EFCCA (European Federation of Crohn's & Ulcerative Coliti Associations) (2017) – **ECCO EFCCA Patient Guidelines on Ulcerative Colitis (UC)**. Barcelona: ECCO-EFCCA.

ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) – **ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment**. *Journal of Crohn's and Colitis*. 14:1 (2020) 4 - 22.

FLYNN, Sean; EISENSTEIN, Samuel – **Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis**. *Surgical Clinics of North America*. 99:6 (2019) 1051-1062.

GOOLSBY, Tiffany A.; JAKEMAN, Bernadette; GAYNES Robert P. – **Clinical relevance of metronidazole and peripheral neuropathy: a systematic review of the literature**. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 51:3 (2018) 319-325.

KEMANETZOGLOU, Elissavet; ANDREADOU, Elisabeth – **CNS Demyelination with TNF- $\alpha$  Blockers**. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 17:4 (2017) 36.

KHALILI, Hamed; HIGUCHI Leslie M.; ANANTHAKRISHNAN, Ashwin N.; RICHTER, James M.; FESKANICH, Diane; FUCHS Charles C.; CHAN, Adrew T. – **Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease**. *Gut*. 62:8 (2013) 1153-1159.

LEDDER, Oren; TURNER, Dan – **Antibiotics in IBD: Still a Role in the Biological Era?**. *Inflammatory Bowel Disease*. 24:8 (2018) 1676-1688.

LEVINE, Jonathan S.; BURAKOFF, Robert – **Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease**. *Gastroenterology & Hepatology*. 7:4 (2011) 235-241.

- LEWIS, James D. – **The Utility of Biomarkers in the Diagnosis and Therapy of Inflammatory Bowel Disease**. *Gastroenterology*. 140:6 (2011) 1817-1826.e.2.
- LOCKE, Amy; KIRST, Nell; SHULTZ, Cameron G. – **Diagnosis and Management of Generalized Anxiety Disorder and Panic Disorder in Adults**. *American Family Physician*. 91:9 (2015) 617-624.
- MACER, Benjamin J. D.; PRADY, Stephanie L.; MIKOCKA-WALUS, Antonina – **Antidepressants in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review**. *Inflammatory Bowel Disease*. 23:4 (2017) 534-550.
- MEDLINEPLUS – **Blood Clots**. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), (2016), atual. 2021. [Acedido a 08 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://medlineplus.gov/bloodclots.html>.
- MOGHADAM-KIA, Siamak; WERTH Victoria P. – **Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects**. *International journal of dermatology*. 49:3 (2010) 239-248.
- MORÍS, Germán – **Inflammatory bowel disease: An increased risk factor for neurologic complications**. *World Journal of Gastroenterology*. 20:5 (2014) 1228-1237.
- O'MAHONY, S. M.; CLARKE, G.; BORRE, Y. E.; DINAN, T. G.; CRYAN J. F – **Serotonin, tryptofan metabolism and the brain-gut-microbiome axis**. *Behavioural Brain Research*. 277 (2015) 32-48.
- OSADCHIY, Vadim; MARTIN, Clair; MAYER Emeran A. – **The Gut-Brain and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications**. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 17:2 (2019) 322-332.
- OWCZAREK, Danuta; CIBOR, Dorota; GLOWACKI, Mikolaj K.; RODACKI, Tomasz; MACH Tomasz – **Inflammatory bowel disease: Epidemiology, pathology and risk factors for hypercoagulability**. *World Journal of Gastroenterology*. 20:1 (2014) 53-63.
- PALTA, Sanjeev; SAROA, Richa; PALTA, Anshu – **Overview of the coagulation system**. *Indian Journal of Anaesthesia*. 58:5 (2014) 515-523.
- PITHADIA, Anand B; JAIN, Sunita – **Treatment of inflammatory bowel disease (IBD)**. *Pharmacological Reports*. 63:3 (2011) 629-642.
- RAMOS, Guilherme P.; PAPADAKIS, Konstantinos A. – **Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases**. *Mayo Clinic Proceedings*. 94:1 (2019) 155-165.

RAMPTON, David S. – **The Influence of Stress on the Development and Severity of Immune-Mediated Diseases.** The Journal of Rheumatology 88 (2011) 43-47.

SAIRENJI, Tomoko; COLLINS, Kimberly L.; EVANS, David V. – **An Update on Inflammatory Bowel Disease.** Primary Care - Clinics Office Practice. 44:4 (2017) 673-692.

SINGH, Siddharth; KUMAR, Neeraj; LOFTUS, Edward V.; SUNANDA, V. Kane – **Neurological Complications in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Increasing Relevance in the Era of Biologics.** Inflammatory Bowel Diseases. 19:4 (2013) 864-872.

STRANDWITZ, Philip – **Neurotransmitter modulation by the gut microbiota.** Brain Research. 1693:Part B (2018) 128-133.

TEREJA-SEGURA, Beatriz; FERRAZ-AMARO, Iván – **Biological Therapy and Neurological Manifestations. What do We Know?.** Reumatología Clínica. 13:2 (2017) 102-106.

TORRES, Joana; MEHANDRU, Saurabh; COLOMBEL, Jean-Frédéric; BIROULET, Peyrin – **Crohn's disease.** The Lancet. 389:10080 (2017) 1741-1755.

UNGARO, Ryan; MEHANDRU, Saurabh; ALLEN, Patrick B.; PEYRIN-BIROULET, Laurent; COLOMBEL, Jean- Frédéric - **Ulcerative colitis.** The Lancet. 389: 10080 (2016) 1756-1770.

VAVRICHA, Stephan R.; SCHOEPER, Alain; SCHARL Michael; LAKATOS, Peter L.; NAVARINI, Alexander; ROGLER Gerhard – **Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease.** Inflammatory Bowel Diseases. 21:8 (2015) 1982-1992.

ZEZOS, Petros; KOUKLAKIS, Georgios; SAIBIL, Fred – **Inflammatory bowel disease and throboembolism.** World Journal of Gastroenterology. 20:38 (2014) 13863-13878.

ZHAO, Liang; XIONG, Qiutang; STARY Creed M.; MAHGOUB Omer K.; YE, Yingze; GU, Lijuan; XIONG Xiaoxing; ZHU, Shengmei – **Bidirectional gut-brain-microbiota axis as a potencial link between inflammatory bowel disease and ischemic stroke.** Journal of Neuroinflammation. 15:1 (2018) 339.

ZOIS, Christos D.; KATSANOS, Konstantinos H.; KOSMIDOU, Maria; TSIANOS, Epameinondas – **Neurological manifestations in inflammatory bowel diseases: Current knowledge and novel insights.** Journal of Crohn's and Colitis. 4:2 (2010) 115-124.