

Universidade do Algarve

# **Fitoterapia na Doença Inflamatória Intestinal**

**Anna Prokipchuk**

Dissertação para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Trabalho efetuado sobre a orientação do Professora Doutora  
Maria da Graça Costa Miguel**

Universidade do Algarve

# **Fitoterapia na Doença Inflamatória Intestinal**

**Anna Prokipchuk**

Dissertação para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Trabalho efetuado sobre a orientação do Professora Doutora  
Maria da Graça Costa Miguel**

2016

# **Fitoterapia na Doença Inflamatória Intestinal**

## **Declaração de autoria de trabalho**

Declaro ser o autor deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

---

(Anna Prokipchuk)

**Copyright** © 2016 por Anna Prokipchuk

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

## Agradecimentos

Quero agradecer, em primeiro lugar, a Deus por ter iluminado o meu caminho, pela fé, paciência, força e coragem neste percurso.

Agradeço à Professora Doutora Maria da Graça Costa Miguel que me acompanhou na realização deste trabalho, pelas correções e sugestões feitas durante toda a orientação.

Àos meus pais, o exemplo de força e coragem, o meu grande agradecimento, por todo o apoio, compreensão, amor e carinho que sempre me incentivou a superar os inúmeros desafios que travei para completar a minha formação académica.

À minha família, por todo o apoio ao longo de todo este tempo.

A todos os meus colegas e amigos que partilharam comigo as melhores memórias deste curso.

Àos professores que me acompanharam durante este tempo todo, pelo apoio, disponibilidade e compreensão.

À Universidade do Algarve, que me deu a oportunidade tirar este curso e contribuiu para a minha formação.

A todos, os meus mais sinceros agradecimentos.

## Resumo

Doença de Crohn e Colite Ulcerosa são as duas categorias mais comuns da Doença Inflamatória do Intestino e são caracterizadas pela inflamação crónica do intestino que afeta a qualidade de vida dos doentes e requer tratamentos farmacológicos e cirúrgicos sustentados. As causas destas patologias são desconhecidas e envolvem diversos fatores, tais como variações genéticas múltiplas, alterações na composição da microbiota intestinal, fator ambiental e hiperatividade de mucosa intestinal o que leva a uma resposta imunitária. Os sintomas característicos são diarreia, sangue nas fezes, dor, febre e fadiga. Estas patologias têm períodos de exacerbação dos sintomas e períodos de remissão. A prevalência de Colite Ulcerosa e Doença de Crohn é maior na Europa comparativamente com os Estados Unidos da América.

O tratamento convencional para Doença Inflamatória Intestinal envolve o uso de aminossalicilatos, antibióticos, corticosteróides, imunossupressores e anticorpos de antifator de necrose tumoral. Algumas destes agentes têm sido associados com o risco de infeção e malignidade.

Nos últimos anos, a medicina complementar e alternativa está cada vez mais popular nos doentes com Doença Inflamatória Intestinal por os doentes considerarem tratar-se de um método mais seguro e menos tóxico. O mais usado é o tratamento à base de plantas, uma estratégia de tratamento que está a desenvolver-se. As plantas mais estudadas neste campo são *Boswellia seratta*, *Aloe vera*, *Curcuma longa*, *Artemisia absinthium*, *Andropogon paniculata*, *Triticum aestivum*.

O uso destas plantas pode conduzir à remissão clínica, a um aumento do intervalo de tempo entre as reidivas e/ou a uma redução da intensidade dos sintomas na Doença Inflamatória Intestinal.

**Palavras – chave:** Doença Inflamatória Intestinal, doença de Crohn, Colite Ulcerosa, fitoterapia, medicina alternativa, indução a remissão.

## Abstract

Crohn's Disease and Ulcerative Colitis are the two most common classes of Inflammatory Bowel Disease and characterized by chronic inflammation of the intestine that affects the quality of life of patients and require sustained pharmacological and surgical treatments. The causes of these diseases are unknown and involve several factors, such as multiple genetic variations, changes in composition of the intestinal microbiota, environmental factor and hyperactivity of the intestinal mucosa which leads to an immune response. The characteristic symptoms are diarrhea, blood in the stool, pain, fever and fatigue. These diseases have periods of exacerbation of symptoms and periods of remission. The prevalence of Ulcerative Colitis and Crohn's disease in Europe is larger compared with the United States.

The conventional treatment for Inflammatory Bowel Disease involves the use of aminosalicylates, antibiotics, corticosteroids, immunosuppressant, and antibodies anti-factor for tumor necrosis. Some of these agents have been associated with the risk of infection and malignancy.

In recent years, complementary and alternative medicine has become increasingly popular in patients with Inflammatory Bowel Disease in the belief that this is a safer and less toxic method of treatment. The most widely used is the herbal treatment, for which a strategy for the future is being developed. The most studied plants in this field are *Boswellia seratta*, *Aloe vera*, *Curcuma longa*, *Artemisia absinthium*, *Andropogon paniculata* and *Triticum aestivum*.

The use of these plants can lead to clinical remission with an increase of the time interval between the relapse and / or a reduction in severity of symptoms in Inflammatory Bowel Disease.

**Keywords:** Inflammatory Bowel Disease, Crohn's Disease, Ulcerative Colitis, herbal medicine, alternative medicine, induction of remission.

# Índice

<b>Agradecimentos</b> .....	iii
<b>Resumo</b> .....	iv
<b>Abstract</b> .....	v
<b>Índice das figuras</b> .....	viii
<b>Índice das tabelas</b> .....	ix
<b>Lista de Abreviaturas</b> .....	x
<b>I.Introdução</b> .....	1
1. Epidemiologia de Doença Inflamatória Intestinal (DII) .....	1
2. Etiologia e fatores de risco .....	2
3. Fisiopatologia, manifestação clínica e diagnóstico .....	9
3.1. Fisiopatologia: Resposta imunitária .....	9
3.2. Manifestação clínica .....	12
3.3. Manifestações extraintestinais .....	14
3.4. Diagnóstico .....	16
<b>II. Terapia farmacológica</b> .....	17
1. Tratamento de Colite Ulcerosa .....	17
1.1. CU com actividade ligeira .....	17
1.2. CU com actividade moderada – grave .....	19
1.3. CU aguda grave a fulminante .....	21
1.4. Manutenção de remissão .....	21
2. Tratamento da Doença de Crohn .....	22
2.1. DC com actividade ligeira .....	22
2.2. DC com actividade moderada a grave .....	23
2.3. Doença penetrante .....	24
<b>III.Fitoterapia</b> .....	25
<b>1. Medicina Complementar e Alternativa</b> .....	25
2. Fitoterapia na DII .....	26

2.1. <i>Curcuma longa</i> L. ....	26
2.2. <i>Aloe vera</i> Burm .....	27
2.3. <i>Boswellia serrata</i> Triana & Planch.....	29
2.4. <i>Artemisia absinthium</i> L.....	30
2.5. Sumo de rebentos de sementes maduras de trigo: <i>Triticum aestivum</i> L. ....	31
2.6. <i>Cannabis sativa</i> L. ....	31
2.7. <i>Andropogon paniculata</i> (Burm.f.) Nees.....	32
2.8. Outras plantas.....	34
<b>Conclusão</b> .....	38
<b>Bibliografia</b> .....	39
<b>Anexos</b> .....	46
Anexo 1. Propostas terapêuticas em Portugal .....	46

## Índice das figuras

<b>Figura 1.</b> Prevalência de DII em Portugal por distrito.....	2
<b>Figura 2.</b> Manifestações extraintestinais da DII.....	14
<b>Figura 1.</b> A- terapia <i>step-up</i> ; B- terapia <i>top-down</i> .....	22
<b>Figura 1.</b> Estrutura química de curcumina .....	26
<b>Figura 2.</b> Estrutura química do composto do ácido bosvélico.....	29
<b>Figura 3.</b> Estrutura química de compostos extraídos de <i>Artimisia absinthium</i> .....	30
<b>Figura 4.</b> Estrutura química de compostos de <i>Cannabis sativa</i> .....	31
<b>Figura 5.</b> Estrutura química de compostos de <i>Androphagus paniculata</i> .....	33

## Índice das tabelas

<b>Tabela 1.</b> Citocinas associadas à DII.....	11
<b>Tabela 2.</b> Comparação das características clínicas e patológicas de DC e CU .....	12
<b>Tabela 1.</b> Descrição de efeitos moleculares, celulares e sistêmicos das plantas .....	36

## Lista de Abreviaturas

5- ASA	5-aminosalicilato
6-MP	6 –mercaptipurina
ADA	Adalimumab
AG	Andrografolide
AGCC	Ácidos gordos de cadeia curta
ANCA	Anti-citoplasmático dos neutrófilos
AR	Artrite reumatóide
ASCA	Anticorpos anti- monoproteína de <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
AZA	Azatioprina
CB1	Receptores de canabinóides tipo 1
CBD	Canabidiol
CD	Celulas dendríticas
CDAI	<i>Crohn's Disease Activity Index</i>
CO	Contraceptivos orais
COX2	Ciclooxigenase 2
CsA	Ciclosporina
CSP	Colagenite esclerosante primária
CU	Colite ulcerosa
DC	Doença de Crohn
DII	Doença inflamatória intestinal
DMID	Diabetes melito insulino dependente
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DSV	Dieta semi vegetariana
DSS	Sulfato de sódio de dextrano
EM	Esclerose múltipla

FOS	Fructo- oligossacáridos
GAB	Goblet cell autoantibodies
GLM	Golimumab
HLA-B27	Human leukocyte antigen B27
IC	Intervalo de confiança
IFN $\gamma$	Interferão
IL	Interleucina
INF	Infliximad
iNOS	<i>Nitric oxide synthases inducible isoform</i>
IV	Intravenoso
LES	Lúpus eritematoso sistémico
LGG	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>
LOX	Lipoxigenase
LTB <sub>4</sub>	Inibidor de leucotrienos B <sub>4</sub>
MAP	<i>Mycobacterium avium paratuberculosis</i>
MCA	Medicina Complementar e Alternativa
MPO	Mieloperoxidase
MTX	Metotrexato
NF-kB	Factor nuclear kappa B
NTZ	Natalizumamab
NOD2	Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2
OR	Odds ratio
PAB	Autoanticorpo pancreático
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandina E <sub>2</sub>
PRR	Receptores de reconhecimento padrão
RDV	Receptores para vitamina D
RNA	Ácido ribonucléico

SOD	Superóxido dismutase
TAC	Tacrolimus
TGF- $\beta$	Transforming growth factor beta
Th	T-helper
THC	Tetrahydrocannabinol
TMPT	Tiopurina metiltransferase
TLR	Receptor <i>Toll</i> like
TNF- $\alpha$	Fator necrose tumoral alfa
VDZ	Vedolizumamab

# I. Introdução

Doença Inflamatória Intestinal (DII) é uma doença crónica inflamatória gastrointestinal idiopática caracterizada por uma alternância de recaídas e remissões. Os dois tipos mais comuns de DII são a doença de Crohn (CD) e colite ulcerosa (CU), que se caracterizam por inflamação intestinal não controlada, exacerbada que contribui para o agravamento da qualidade de vida dos doentes.[1]

## 1. Epidemiologia de Doença Inflamatória Intestinal (DII)

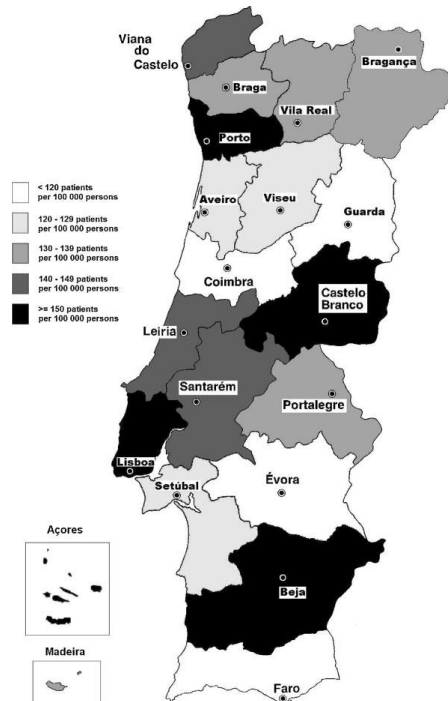
DII afeta pessoas pelo mundo inteiro. Estudos mostram que a incidência mais alta se verifica no hemisfério norte, especialmente no Reino Unido e na América do Norte. Estas regiões foram designadas historicamente como regiões de DII. Ao longo do tempo, a incidência de DII no hemisfério sul está a aumentar.[1,2] DII é também mais frequente nas zonas urbanas do que nas zonas rurais. Na DII há uma característica importante a referir e que é a taxa entre CU e DC (CU:DC) que tem vindo a diminuir ao longo do tempo, de 5:1 para 2:1.[2]

DII tem maior incidência na população caucasiana do que nas restantes, contudo, quando estas migram para as zonas de maior incidência de DII, a taxa de incidência aumenta, apresentando taxas de incidência semelhantes às das populações dos países de acolhimento, o que pode revelar a influência de factores ambientais na génese da doença. A incidência de DII na população judaica é maior do que na população não-judaica. DII é duas vezes mais prevalente nos judeus asquenazes do que nos judeus que nasceram em Israel.[1,2]

Em Portugal, a prevalência de DII foi estimada por um estudo baseado no consumo de anti-inflamatórios para tratamento de DII entre 2003 e 2007. Os resultados mostraram o seguinte:

- 1) A prevalência de DII quase duplicou de 2003 para 2007 (Aumento de prevalência de 86 por 100 000, em 2003, para 146 em 2007. (CU aumentou de 42/100 000, em 2003, para 9/100 000, em 2007. DC teve um aumento de 43/100 000, em 2003, para 73/100 000, em 2007).
- 2) A prevalência de CU foi maior na faixa etária dos 40-64 anos, enquanto a DC foi maior na faixa dos 17-39 anos, sendo a prevalência ligeiramente superior no género feminino.
- 3) Os distritos com maior incidência de DII foram Lisboa e Porto (173 e 163, respectivamente). O distrito de Castelo Branco e Beja tiveram também uma alta incidência (150/100 000 habitantes).

Este estudo demonstra que Portugal se encontra no meio da tabela entre os países de alta e baixa incidência. O número de casos desta doença está a crescer, provavelmente devido a modificações no estilo de vida e perda da tradicional dieta mediterrânea.[3]



**Figura 1.** Prevalência de DII em Portugal por distrito [3]

## 2. Etiologia e fatores de risco

A etiologia da DII é desconhecida, mas os fatores são praticamente os mesmos para DC e CU. Estas patologias resultam de uma combinação de vários fatores como ambiente, genética, infecção, inflamação e fatores psicológicos.[1]

- Dieta, estilo de vida e stress

Os hábitos alimentares com um consumo de hidratos de carbono refinados relativamente elevados podem ser responsáveis pelas diferenças significativas em prevalência geográfica de DII.[2] Também parece haver uma relação entre elevado consumo dos produtos lácteos e DC/CU, pois as culturas com um maior consumo de soja, como acontece nalguns países asiáticos, a incidência da DII é inferior às populações que consomem muitos produtos lácteos. [2,4]

As gorduras também desempenham um papel no desenvolvimento de DII. Gorduras mono- e poli-insaturadas têm sido descritas como possíveis responsáveis de DC e CU, contudo, estes resultados são controversos. Uma dieta pobre em frutas, legumes e peixe está associada ao aumento de incidência de DII, embora também com resultados contraditórios, conforme certos estudos que têm vindo a ser feitos.[4,5]

O stress tem sido considerado como um fator de risco de DII por alteração dos mediadores inflamatórios e neurotransmissores.[1]

Os fatores dietéticos, como a propagação da dieta "ocidental", rica em gordura e proteína, mas pobre em frutas e legumes, podem estar associados ao aumento da doença na população. [6,7,8]

Num estudo com 22 doentes com DC em fase de remissão faziam uma dieta semi-vegetariana (DSV) (ingestão diária de arroz integral, legumes e frutas, e ingestão ocasional de peixes, carne e outros alimentos de origem animal) durante o período de hospitalização e foram indicados para continuar a dieta e evitar comida com risco elevado para DII. A ideia de uma DSV é levar a um aumento de bactérias benéficas no intestino, é a mesma que dos probióticos e prebióticos. Dezesesseis doentes (73%) continuaram com DSV. Deste grupo, 15 doentes (94%) foi mantida a remissão comparando com o grupo que não fez dieta semi-vegetariana, onde 2 doentes dos 6 (33%) conseguiram manter a remissão. A taxa de remissão com DSV foi de 100% em 1 ano e 92% em 2 anos. No final do estudo, a concentração de proteína C-reactiva foi normal em mais de metade dos doentes em remissão que tinham seguido uma DSV.[8]

De acordo com vários estudos, os doentes com DII sofrem de malnutrição. Diminuição da ingestão dos alimentos, má absorção e má digestão, aumento das perdas intestinais, atividade da doença, cirurgias e medicamentos são todos fatores potenciais na etiologia de desnutrição em DII. Os doentes com DC sofrem de desnutrição mais do que os doentes com CU.[9,10]

A avaliação nutricional foi realizada em 126 adultos doentes com DII (84 DC e 42 CU) no Canadá, durante 4 dias. No final deste período, em 105 doentes com DII (71 DC e 34 CU) foi observado um aporte inadequado de vitaminas E (62,8%), D (36,2%), A (25,7%), C (10,5%), B<sub>6</sub> (5,7%), B<sub>12</sub> (4,8%), de cálcio (22,9%), ácido fólico (19,1%), ferro (13,3%), e zinco (6,7%). Houve uma proporção maior de doentes com DC que consumiram níveis inadequados de produtos lácteos (p=0,03) e de carne (p=0,02) em comparação com a proporção de doentes com CU. A percentagem de calorias derivadas de gordura total ou gordura saturada foi apenas marginalmente superior ao limite a partir da qual elas seriam consideradas excessivas. O consumo de gordura saturada foi maior nos doentes com DC em comparação com doentes

com CU ( $p=0,04$ ). [10] Os níveis séricos médios de vitamina B<sub>12</sub>, caroteno, zinco e vitamina B<sub>6</sub> foram todos significativamente inferiores nos doentes com DC em comparação com doentes com CU ( $p=0,05$ ). Indivíduos com DC tinham níveis mais baixos de vitamina B<sub>12</sub> e caroteno do que indivíduos com CU. Os níveis séricos médios de albumina, vitamina A e vitamina B<sub>6</sub> foram significativamente mais baixos na doença ativa do que em indivíduos com doença em remissão ( $p < 0,05$ ). [10]

Num estudo japonês multicêntrico caso-controlo foi avaliado o risco da dieta para a DII. Foram avaliados doentes de 15 a 34 anos dos quais 111 com CU e 128 com DC. Um maior consumo de açúcares, doces, gorduras, óleos, peixe e marisco estava associado a um maior risco de DC. Um consumo maior de frutas e vegetais apenas diminuía ligeiramente o risco da CU, no entanto, um maior consumo em vitamina C diminuía o risco da CU. No entanto, um maior consumo de vitamina E aumentava o risco de DC. [11]

Nos últimos anos, vários estudos têm relacionado a deficiência de vitamina D com doenças autoimunes, como *diabetes mellitus* insulino-dependente (DMID), esclerose múltipla (EM), doença inflamatória intestinal (DII), lúpus eritematoso-sistémico (LES) e artrite reumatoide (AR). [7]

A vitamina D (colecalfiferol) regula a homeostase do cálcio, a formação e reabsorção óssea. A formação de vitamina D ocorre a partir da exposição à radiação ultravioleta B, e através dos alimentos, que é uma fonte alternativa. Quando exposto à radiação ultravioleta, o precursor cutâneo da vitamina D, o 7-deidrocolesterol, origina a pré-vitamina D<sub>3</sub> que origina os produtos biologicamente inativos (luminosterol e taquisterol). A vitamina D, através da hidroxilação no fígado, é convertida em 25-hidroxicolecalciferol [25(OH)D] (calcidiol) que representa a forma circulante em maior quantidade, porém biologicamente inerte. A etapa final é a hidroxilação adicional nas células do túbulo proximal do rim, originando a forma biologicamente ativa 1,25 di-hidroxicolecalciferol 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>(calcitriol). A vitamina D exerce as suas funções biológicas através da sua ligação a recetores nucleares, os recetores para vitamina D (RVD), que regulam a transcrição do DNA em RNA. Esses receptores estão presentes no epitélio do intestino delgado e tubular renal, osteoblastos, osteoclastos, células hematopoiéticas, células epidérmicas, células pancreáticas, miócitos e neurónios e na maioria das células do sistema imune, incluindo monócitos, macrófagos, células dendríticas, células NK e linfócitos T e B. [12,13]

Níveis séricos 25(OH)D baixos têm sido descritos na DII. O mecanismo pelo qual a deficiência de vitamina D ocorre mais frequentemente em DII parece ser devido a baixa ingestão e má absorção de vitamina D, e menor exposição solar. [12,13] Um estudo de um

grande coorte de enfermeiras revelou que as mulheres que viviam em latitudes do sul tiveram um menor risco de CD e CU quando comparados com aqueles que residem em latitudes setentrionais. Num outro estudo revelou que níveis plasmáticos mais altos de 25 (OH) D reduziam significativamente o risco de DC mas não o de UC, em mulheres.[14,15]

Num estudo prospetivo coorte foram administrados 1,25 (OH) 2D e 25 (OH) D durante 6 semanas em 37 doentes com DC. O estudo revelou redução significativa nas pontuações CDAI e nos níveis de proteína C reativa no grupo tratado com 1,25 (OH) 2D, mas não nos indivíduos aos quais tinha sido administrado 25 (OH) D.[13]

Os probióticos são definidos pela Organização Mundial de Saúde como "microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro." [16] O objectivo dos probióticos é alterar a microbiota do intestino para um grupo mais favorável de microrganismos que possam ter propriedades anti-inflamatórias no intestino.[16]

A microbiota intestinal em doentes com DII tem uma composição diferente em comparação com pessoas saudáveis, especialmente nas regiões de inflamação ativa, embora o número de bactérias totais seja maior. Um aumento em bactérias comensais e diminuição em organismos pró-inflamatórios, tais como a *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumonia*, *Streptococcus viridans*, *Fragilis bacteriodes*, *Bacteriodes uniformis*, e *Clostridium ramosum*, podem promover a produção de ácidos gordos de cadeia curta (AGCC), tais como butirato, que têm capacidades anti-inflamatórias e são também uma fonte de energia preferencial para as células epiteliais do cólon. AGCC baixam o pH do cólon e, inibem o crescimento de organismos patogénicos. A disbiose diminui as concentrações de butirato pelo que pode resultar uma deficiência de nutrientes a nível epitelial, alterando as respostas imunitárias.

Os probióticos podem diminuir a permeabilidade intestinal e melhorar a função de barreira dos intestinos. Os probióticos também podem afetar o sistema imunitário através de vários mecanismos, diminuindo a produção de citocinas pró-inflamatórias e induzindo as células T reguladoras, tudo factores que diminuem as respostas auto-imunes.[17,18,19]

Há pouco estudos sobre o uso de probióticos na DII e são díspares os resultados descritos. Há estudos que referem fraca melhoria dos sintomas ou mesmo ausência de um benefício de uso. Nove estudos examinaram a capacidade de vários regimes probióticos apoiarem a manutenção da remissão clínica induzido em doentes com DC. Dois estudos relataram deterioração dos sintomas e nos restantes não tiveram melhoria dos sintomas. Nestes estudos

usaram VSL # 3, *Lactobacillus rhamnosus GG*, *B. longum*, *B. breve*, *L. casei* em combinação com *Plantago ovata*, *S. boulardii* [19]

Um dos probióticos mais estudados é o VSL # 3 o qual contém  $5 \times 10^{11}$  de bactérias liofilizadas/gr de 4 estirpes diferentes de *Lactobacillus* (*L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. casei* e *L. delbrueckii*), 3 estirpes de *Bifidobacterium* (*B. longum*, *B. breve* e *B. infantis*) e uma estirpe de *Streptococcus salivaris*, e demonstrou nos vários estudos um excelente perfil de segurança. Estudos preliminares com este preparado sugerem efeitos benéficos como terapêutica de manutenção na CU, particularmente eficazes na terapêutica da bursite. Um estudo randomizado, controlado por placebo revelou que os doentes com CU com bursite tratados com VSL # 3 tiveram uma diminuição de 85% na taxa de recidiva. No caso dos estudos descritos anteriormente, VSL # 3 não mostrou eficácia significativa na manutenção de remissão.[18,19,20]

*Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) não melhorou os sintomas da CD ativa e pós-operatória. Outra estirpe, *Lactobacillus johnsonii*, tem sido estudada na prevenção de recorrência pós-operatória em CD e não mostrou uma diferença clínica em comparação com placebo.[18]

*In vitro*, a estirpe de *E. coli* 1917 Nissle impediu a invasão de células do epitélio intestinal por *Salmonella dublin*, *Yersinia enterocolitica*, *Shigella flexneri*, *Legionella pneumophila*, e *Listeria monocytogenes*. *E. coli* 1917 Nissle induz a expressão dos péptidos  $\beta$ -defensinas antimicrobianos do hospedeiro nas células epiteliais do intestino.[9]

Uma outra forma de se estimular a proliferação de estirpes probióticas no lúmen intestinal do hospedeiro, é o de administrar substâncias que favoreçam o seu crescimento, i.e., prebióticos – fructo-oligossacáridos (FOS).[20]

Os prebióticos são hidratos de carbono que não são digeríveis tipicamente pelo tracto gastrointestinal humano, portanto, eles são seletivamente fermentados por bactérias comensais (isto é, a Bifidobacteria) e fornecem nutrientes para o seu metabolismo. Existem vários prebióticos diferentes, incluindo inulina, fructo-oligossacáridos (FOS), galacto-oligossacáridos, oligossacáridos de soja, e polissacáridos complexos. A fermentação de prebióticos produz AGCC, incluindo butirato. A inulina e as oligofrutoses promovem o crescimento de lactobacilos e bifidobactérias, que podem reduzir a inflamação.[18,20]

Os prebióticos não estão tão bem estudados como os probióticos na sua influência na história natural do DII, com apenas pequenos estudos não controlados e incluindo quase sempre só doentes com UC. A inulina foi descrita como capaz de diminuir o nível de calprotectina fecal, um marcador de inflamação do cólon em doentes com UC.[18,19]

Nos países desenvolvidos, o estilo de vida das pessoas mudou significativamente, sendo afetados por sérias modificações nos hábitos alimentares e inatividade física. Essas mudanças no estilo de vida podem ter uma influência sobre o curso da DII. Alguns estudos têm examinado o efeito do estilo de vida e atividade física como agentes causais para o início da DII. Foi observado que a atividade física está inversamente correlacionada com a inflamação sistêmica. Isso pode significar que atividade física tem propriedades anti-inflamatórias e pode ter benefícios para os doentes com doenças inflamatórias. No entanto, exercícios intensos e prologados podem induzir uma inflamação sistêmica ligeira transitória e a um aumento do nível de citocinas. Com isto, a função do sistema imune é prejudicada por várias horas, mas por outro lado o exercício físico regular aumenta a resistência às infecções.[21,22]

O efeito anti-inflamatório do exercício físico pode ser mediado através de “miocinas” que são péptidos que se libertam dos miócitos quando o músculo contrai. A libertação de miocinas como a IL-15 tem efeitos anti-inflamatórios que se contrapõe aos efeitos inflamatórios induzidos pela sobre-expressão de TNF- $\alpha$ , leptina, e outras adipocitocinas pelo tecido adiposo mesentérico. Leptina é uma citocina produzida por adipócitos com características pró-inflamatórias, que está aumentada na DC e pode regular a expressão do *nuclear factor-kappa B* (NF- $\kappa$ B) em células epiteliais do cólon. A leptina é responsável pelo aumento da produção de IL-2 e interferão  $\gamma$  e pela diminuição dos níveis de IL-4, aumentando também a expressão de *tumor necrosis factor- alpha* (TNF- $\alpha$ ) mesentérica.

A ação anti-inflamatória do exercício físico pode ser devido a dois fatores: redução da massa gorda e, conseqüentemente, a produção de agentes pró-inflamatórios, e, ao mesmo tempo, tem uma ação anti-inflamatória devido, em parte, à produção de agentes anti-inflamatórios (ex: IL-15) aquando da contração muscular, no exercício físico.[9]

As miocinas libertam IL-6 e IL-15 que têm efeito específico na gordura visceral. IL-6 pode mediar a libertação de GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) a partir de células intestinais e a partir do pâncreas, causando a libertação de insulina. Estes efeitos são uma evidência de que existe possível interferência entre adipócitos, músculo e pâncreas, responsáveis pela homeostase energética. GLP são factores de crescimento tróficos que aumentam a reparação da mucosa intestinal danificada. Assim, o efeito anti-inflamatório do exercício físico poderia ser explicado, em parte, também por este mecanismo. IL-15 foi identificado como um factor anabólico em crescimento muscular. Os níveis elevados circulantes de IL-15 resultou em reduções significativas na gordura corporal e aumento do conteúdo mineral ósseo.[21]

- Tabagismo

A exposição ao tabaco tem um papel importante, mas controverso, em relação à CU e à DC. No caso da CU, há um menor risco de CU em doentes fumadores. O risco menor de CU em doentes fumadores aumenta com o cessar de fumar.[23] Já para doentes com DC, o tabaco deixa de ser um fator protetor para ser um fator de risco, pois nos fumadores o risco é significativamente maior.[23]

Os estudos randomizados placebo-controlo demonstraram uma melhoria não muito significativa nos doentes com CU ativa que tinham recebido nicotina por via transdérmica (40%-50%) comparando com o grupo que recebeu o placebo (9%-24%).[23] Outro estudo reportou que os efeitos adversos do tratamento com nicotina eram bastante maiores quando comparado com o grupo submetido ao tratamento com prednisolona. Os efeitos adversos incluíam náuseas, tonturas e tremores. Para além dos efeitos adversos, o tratamento com nicotina também revelou ser menos eficaz do que a prednisolona.[23,24]

- Influência dos antibióticos e contraceptivos orais

O uso dos antibióticos diminui o número as bactérias que ajudam a manter a microbiota intestinal em bom funcionamento (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroidetes* e *Firmicutes*).[5,25] Por sua vez, isto leva a um aumento de microrganismos patogénicos que pode ter influência no desenvolvimento da DII.

O uso dos antibióticos durante o primeiro ano de vida pode estar relacionado com o aumento de incidência de DII porque a microbiota intestinal dos recém-nascidos ainda não está estabilizada.[25]

Estudos que se têm focado nos contraceptivos orais (CO) como factor de risco na DII têm-se mostrado controversos, pois se há estudos que mostram que os contraceptivos orais estão implicados no desenvolvimento de DII, noutros casos, tal não é tão evidente.[5] Há, assim, estudos que concluem que há pouca relação entre DII e uso dos CO e outros, o contrário. O mecanismo ainda não está bem definido, mas há quem considere que a formação dos trombos (efeito adverso dos CO) tem um papel importante no desenvolvimento de DII. Por outro lado, os imunologistas pensam que existe uma relação entre estrogénio e doenças auto-imunes que também inclui DII.[3,5]

- Fator genético

O fator genético é importante na etiologia da DII. Nas famílias onde um dos familiares tem a doença, a probabilidade de desenvolver DII é maior, especialmente nos familiares da primeira geração (5-23%).[3,26] Também em estudos efetuados com gêmeos monozigóticos revelaram uma taxa de concordância superior na DC (50%) do que na CU (10%).[26]

O gene *nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (NOD2)*, o primeiro gene de suscetibilidade de DC, foi identificado em 2001. Também é conhecido como *CARD15 (caspase recruitment domain family member 15)*. Foram descobertos os três polimorfismos que estão associados com DC de forma independente. Cerca de 40 % dos doentes com DC têm pelo menos um polimorfismo de *NOD2*, principalmente nas populações da Europa e dos Estados Unidos. Já na população asiática estes polimorfismos estão ausentes.[26]

A DC está, também, associada aos genes *ATG16L1* (autophagy-related protein 16-1) e *IRGM* (immunity-related GTPase family M protein). O primeiro é responsável pela autofagia que ajuda a manter a homeostase celular e é muito importante na defesa contra microrganismos. A mutação T300A deste gene está associada a um maior risco da DC.[27] Células epiteliais e dendríticas que contenham variantes *ATG16L1* e *NOD2* apresentam deficiências na autofagia antibacteriana.[27].

- Fator bacteriano

Os microrganismos e vírus podem ter um papel muito importante na etiologia da DII. De entre os agentes patogénicos relacionados com o desenvolvimento da DII, destaca-se *Mycobacterium avium paratuberculosis* (MAP). A infeção por este microrganismo aumenta a produção dos anticorpos no organismo e que estão relacionados com DC. *Listeria monocytogenes* também pode provocar ulceração da mucosa na DC; *E. coli* foi encontrada em doentes com recidiva comparando com o controlo onde a bactéria estava ausente; *Clostridium difficile* também está relacionada com recidivas da doença.[3,28]

### **3. Fisiopatologia, manifestação clínica e diagnóstico**

#### **3.1. Fisiopatologia: Resposta imunitária**

O sistema imunitário tem um papel importante na etiologia de DII. Disfunção de imunidade inata e adquirida contribui para uma resposta intestinal anormal nos doentes com DII. As principais doenças têm formas inflamatórias distintas: DC está relacionada com

resposta não convencional de T-helper 2 (Th2), enquanto CU é considerada como uma resposta de T-helper 1 (Th1). As células Th17 também fazem parte da resposta inflamatória intestinal.[29]

A inflamação pode acontecer quando a mucosa intestinal sofre de lesão ou de presença das bactérias patogênicas. A homeostase intestinal depende da interação dinâmica entre a microbiota, as células epiteliais intestinais e as células imunitárias residentes, que coordenam uma resposta que mantém o equilíbrio entre a imunidade e tolerância. Um desequilíbrio deste processo caracteriza a doença inflamatória intestinal. Em primeiro lugar, ativa-se a imunidade inata. Macrófagos e células dendríticas detetam microrganismos patogênicos (receptor *toll-like* TLR). A seguir, os macrófagos produzem citocinas e quimiocinas.[1] O passo seguinte é a activação da resposta imunitária adaptativa. As células T cooperam com outras células e moléculas do sistema imune inato para eliminar os agentes patogênicos invasores.

De seguida, ocorre a ativação da resposta imunitária adaptativa. As células T cooperam com outras células e moléculas do sistema imune inato para eliminar os agentes patogênicos invasores. As células dendríticas (CD) migram para os nódulos linfáticos mesentéricos, onde apresentam o antígeno para as células T virgem e, dependendo dos factores libertados pelas CD induz a diferenciação das células T.[1] Após o contacto com as células apresentadoras de antígenos (APC), as células T virgem têm a capacidade para se diferenciar em diversos subtipos de células Th, dependendo esta diferenciação da citocina libertada pela APC: IL-2 induz a formação de Th1; IL-4 induz a formação de Th2; IL-10 e crescimento transformador (TGF- $\beta$ r induzem as células T reguladoras (iTreg); IL-6, IL-1  $\beta$  e TGF- $\beta$  induzem as células Th17. Cada uma destas células tem a sua função: Th1 são essenciais para eliminar agentes patogênicos intracelulares, Th2 são mediadores de reação alérgica e protegem contra parasitas; Th17 eliminam bactérias extracelulares e fungos.[1]

Os neutrófilos, posteriormente, já na mucosa inflamada produzem citocinas pró-inflamatórias, induzem processos oxidativos, mantendo a inflamação por indução das vias de sinalização dos sistemas redox e dos factores de transcrição.[1]

Apesar da resposta imunitária inata ser igual para DC e CU, o perfil das células T é diferente nestas doenças. Os níveis de IL-23 e IL-17 estão mais elevados na DC. IL-17 pode induzir a expressão pró-inflamatória das citocinas, quimiocinas e metaloproteases de matriz que medeiam a infiltração do tecido e a destruição dos tecidos. A produção de IL-21 é induzida por IL-12 e é seletivamente aumentada e que estimulam T-bet, um fator de transcrição intracelular. T-bet é importante na diferenciação de células Th1 e sua activação. No caso de CU o nível de IL-4 e IL-5 normalmente é elevado.(Tabela 1) [1,30]

Sendo um processo inflamatório, DII envolve os mediadores de inflamação como citocinas, quimiocinas, leucotrienos e prostaglandinas que fazem parte de todas as fases do processo inflamatório. As quimiocinas controlam a adesão dos leucócitos e migração através do endotélio, desencadeando também uma reação inflamatória múltipla (ativação dos leucócitos, exocitose dos grânulos, produção de metaloproteínas de degradação da matriz). O facto das citocinas controlarem a diferenciação de células T e regulação, faz com que estes mediadores sejam muito importantes no controlo da resposta inflamatória. Citocinas TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , e IL-6 aumentam a resposta inflamatória, aumentando a produção de mediadores inflamatórios. IL-12, IL-18 e IL-23 são importantes na diferenciação de Th1 e ativação crónica. A ativação prolongada dos recetores de reconhecimento padrão (PRRs) que induz IL-23 leva à inflamação intestinal crónica. Citocinas anti-inflamatórias (IL-10 e TGF- $\beta$ ) são considerados como reguladores principais da homeostase imunológica e respostas inflamatórias no intestino.[1,30]

**Tabela 1.** Citocinas associadas à DII[30]

Citocinas	DC	CU
<b>Resposta imunitária inata</b>		
IL-1 $\beta$	↑	↑
TNF	↑↑	↑
IL-6	↑	↑
IL-8	↑	↑
IL-12	↑	N
IL-18	↑	↑
IL-23	↑	N
IL-27	↑	N
<b>Resposta imunitária adquirida (células T)</b>		
IFN- $\gamma$	↑	N
IL-5	N	↑
IL-13	N	↑
IL-17	↑	N
IL-21	↑	↑
<b>IL-interleucina</b>		
<b>N- normal</b>		

### 3.2. Manifestação clínica

CU e DC diferem em extensão e distribuição da inflamação no trato gastrointestinal.[31]  
Na Tabela 2 comparam-se as características clínicas de DC e CU.

**Tabela 2.** Comparação das características clínicas e patológicas de DC e CU[31]

Características	Doença de Crohn	Colite ulcerosa
<i>Clínicas</i>		
<b>Febre</b>	Comum	Incomum
<b>Hemorragia retal</b>	Comum	Comum
<b>Sensibilidade abdominal</b>	Comum	Pode ser presente
<b>Massa abdominal</b>	Comum	Ausente
<b>Dor abdominal</b>	Comum	Incomum
<b>Parede abdominal e fístulas internas</b>	Comum	Ausente
<b>Distribuição</b>	Descontínuo	Contínuo
<b>Aftas ou úlceras lineares</b>	Comum	Raro
<i>Patológicas</i>		
<b>Envolvimento retal</b>	Raro	Comum
<b>Envolvimento do íleo</b>	Muito comum	Raro
<b>Estenoses</b>	Comum	Raro
<b>Fístulas</b>	Comum	Raro
<b>Envolvimento transmural</b>	Comum	Raro
<b>Abcessos da cripta</b>	Raro	Muito comum
<b>Granulomas</b>	Comum	Raro
<b>Linear “clefts”</b>	Comum	Raro
<b>Aparência de “cobblestones” (combinação de úlceras transversais e longitudinais na mucosa inflamada)</b>	Comum	Ausente

### Doença de Crohn

Doença de Crohn (DC) é caracterizada por inflamação transmural e envolve principalmente a região ileocólica do intestino. A doença de Crohn pode ser subdividida em três tipos: inflamatória, obstrutiva e fase de fístulas. As fases inflamatória e obstrutiva apresentam-se em conjunto, devido a espessamento induzida por inflamação da parede da

mucosa intestinal causando obstruções no intestino. As fístulas mais comuns são perianais e enteroentéricas (afectam dois segmentos de trato GI).[31]

A localização da doença ocorre mais frequentemente no íleo e cólon (35%). É caracterizada por diarreia, dor abdominal, cólicas e perda do peso. Quando é afetado só o cólon (32 %) apesar dos sintomas comuns, como diarreia, aparece também,, hemorragia retal e fístulas. O envolvimento do intestino delgado (28 %) e porção gastroduodenal caracteriza-se por diarreia, cólicas, dor na zona abdominal e náuseas, vômitos e anorexia respectivamente.[31]

Além disso, os doentes sofrem de anemias por causa do déficit de ferro e vitamina B<sub>12</sub>, déficit de ácido fólico, de hipoalbuminémia e de hipocaliémia. A causa destes manifestações é a malnutrição, muito frequente na DC.[31]

A doença pode ser classificada em leve, moderada e grave. Na maioria dos ensaios clínicos é utilizado o índice de classificação *Disease Activity Index (CDAI)* mas muitos médicos utilizam o CDAI para a prática clínica. O resultado consiste na atribuição de pontos e é composto por oito características como a frequência de fezes, dor abdominal, bem-estar geral, a presença de complicações e presença de massa abdominal, uso de anti-diarreicos, hematócrito e perda de peso. A remissão da doença corresponde a um CDAI  $\leq 150$  e na fase grave CDAI  $\geq 450$ .[32]

### **Colite Ulcerosa**

A colite ulcerosa (CU) afeta camadas de mucosa e submucosa de cólon e reto. Também pode ficar inflamado o íleo terminal. Uma inflamação da mucosa mais profunda e ulceração pode desenvolver megacólon tóxico. [31]

A CU é uma doença crônica que tem períodos de remissão e períodos de surtos cuja causa pode ser o tratamento medicamentoso, a não adesão de terapêutica ou doenças concomitantes. A subdivisão por categorias é baseada nos sintomas clínicos[31,33]:

1. Leve – frequência de fezes menos do que 4 vezes por dia com ou sem presença de sangue nas fezes, sem distúrbios sistêmicos.
2. Moderado- frequência de fezes 4 vezes por dia ou mais com ou sem sangue nas fezes e algumas alterações sistêmicos.
3. Grave- frequência de fezes mais do que 6 vezes por dia com presença de sangue , febre a cima de 37,5 ° C, dor abdominal, anemia.

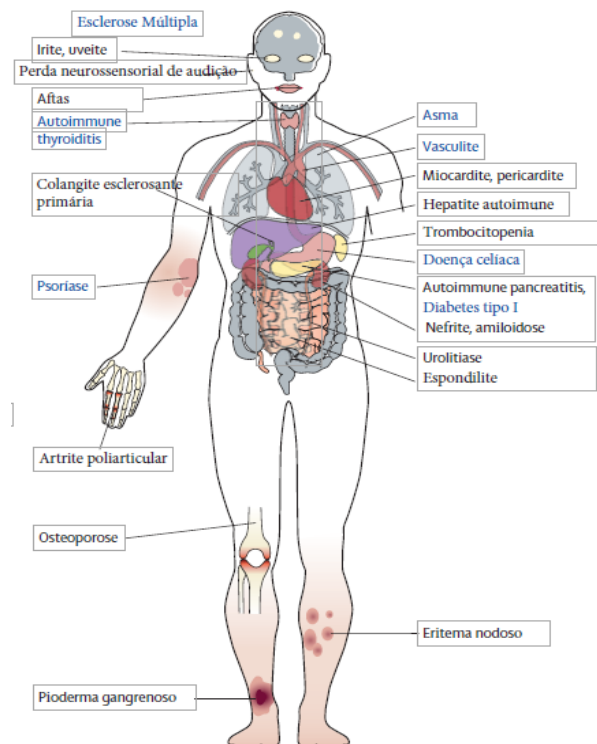
4. Fulminante- frequência de fezes mais do que 10 vezes por dia com hemorragia contínua, dilatação de cólon e abdominal duro à palpação.

Além da classificação por categorias existe, também, *The Mayo Clinic Index (or Disease Activity Index)*. É um sistema de avaliação inicial e monitorização da resposta à terapia. Neste sistema a classificação é feita de zero a doze pontos, tendo em conta a frequência das fezes, hemorragia retal, resultados de endoscopia e estado físico geral do doente.[33,34]

As complicações da CU podem ser várias, incluindo extraintestinais. A mais grave é o megacólon tóxico que complica a colite ulcerosa e representa um extremo no espectro de colite grave em 5% dos doentes. É definida como a dilatação não obstrutiva, total ou segmentar (> 5,5 cm) do cólon associada com a toxicidade sistémica.[35]

### 3.3. Manifestações extraintestinais

A doença de Crohn e a colite ulcerosa estão associadas com o desenvolvimento de manifestações extraintestinais.(Figura 2) [30]



**Figura 2.** Manifestações extraintestinais da DII [30]

- Complicações hepatobiliares

A manifestação hepatobiliar é a mais comum na DII. A esteatose hepática ocorre como consequência de malnutrição, terapia medicamentosa e lesão tóxica no intestino. Aproximadamente um terço dos doentes com DII apresenta esteatose hepática.[2]

Doentes com DC apresentam a formação de granulomas no fígado, amiloidose hepática e cálculos biliares (13-34%). CU está relacionada com o desenvolvimento de hepatite autoimune e colangite esclerosante primária (CSP). A última tem origem autoimune e provavelmente desencadeado por agentes tóxicos ou infecciosos que podem passar através da parede do cólon danificado. O pâncreas também pode sofrer alterações devido à CSP ocorrendo pancreatite biliar.[2,31]

- Complicações oculares

As complicações oculares ocorrem em 2%-29% dos doentes com DII. Os sintomas oculares normalmente são monoculares, afetando só um olho. Os mais frequentes são episclerite, iridociclite, uveítes, conjuntivites, irites. Manifestações cutâneas apresentam um relacionamento com sintomas oculares. Na DC a episclerite é muito comum e pode até servir como um indicador da doença. Também são frequentes blefarites, cataratas e ceratites.[2,31] A maioria dos doentes que apresenta estes sintomas oculares são HLA-B27 positivos. [31]

- Complicações renais

Uma das complicações renais mais comuns na DC é a nefrolitíase, ocorrendo formação de litíases de uratos (40-55%) e oxalatos de cálcio (45-60%). As causas de formação das pedras nos rins podem ser várias: tratamento com corticoesteróides, acidose metabólica (uratos), malabsorção da gordura (oxalatos de cálcio). Os doentes também podem desenvolver amiloidose renal e hidronefrose.[2]

- Complicações dermatológicas

As manifestações dermatológicas como o eritema nodoso, a pioderma gangrenosa, lesões orais, e o Síndrome de Sweet são as mais comuns na DII.[36]

O eritema nodoso pode ocorrer em 2-20 % doentes. A incidência na DC é maior comparando com CU e afeta mais as mulheres. Os sintomas incluem nódulos vermelhos, dolorosos e suaves, localizados na superfície tibial das pernas e nos braços.[31,36]

A pioderma gangrenosa é um tipo de dermatose neutrófila que leva a um desenvolvimento dos nódulos não-infecciosos em úlceras profundas. Afeta 1-2% dos doentes com DC e 5-12% dos doentes com CU e localiza-se maioritariamente nas extremidades inferiores.[36]

A Síndrome de Sweet é caracterizada por uma lesão eritematosa de pele acompanhada de febre, neutrofilia periférica, nódulos/pápulas que são localizados nos membros superiores, face e pescoço. As lesões orofaciais têm maior incidência na DC (10%) e manifestam-se com aftas, estomatite e úlceras, sendo que o tratamento demora entre 2-4 semanas.[31,36]

- Complicações musculoesqueléticas

As manifestações musculo-esqueléticas incluem artrite, espondilite anquilosante (relacionado com doentes HLA-B27 positivos) e sacroileíte.[36]

A artrite afecta 10- 22% dos doentes com DII e a taxa de incidência é maior na DC do que na CU. Afeta grandes articulações, sendo lesões assimétricas, podendo ser periféricas ou axiais. Foram observadas diminuições dos sintomas deste tipo de artrite após colectomia, mas não parece haver influência na artrite axial.[36]

### **3.4. Diagnóstico**

O diagnóstico de DII baseia-se na história médica, avaliação clínica suportada com exames laboratoriais, radiológicos, endoscópicos e histológicos.[32,33]

- Anamnese

A história médica deve incluir o início e gravidade de sintomas, especialmente frequência e consistência das fezes incluindo, também, a informação de viagem recente, uso de antibióticos, intolerância alimentar, tabagismo e história familiar da DII. Apesar disto é importante ter conhecimento da presença dos sintomas extraintestinais da doença.[32,33]

- Endoscopia e radiologia

Muitas vezes o primeiro diagnóstico imagiológico é a ecografia abdominal que determina a espessura da parede intestinal. O método mais eficaz na deteção e diferenciação é a colonoscopia com intubação do íleo terminal e gastroduodenoscopia. A biopsia deve ser feita em todo o trato GI no caso de DC, visto que difere de CU por esta estar localizada só no

cólon. Um dos métodos mais completos é ressonância magnética que permite determinar complicações como fístulas e abscessos. Para os doentes jovens e crianças, a radiologia convencional ou tomografia computadorizada devem ser substituídos por métodos alternativos devido ao risco aumentado de cancro por radiação ionizante mais tarde na vida. Como alternativa utilizam a cápsula endoscópica.[32,33]

- Exames laboratoriais e serológicos

Hoje em dia ainda não existem marcadores específicos para diagnóstico de DC e CU. Os marcadores serológicos para diagnóstico e avaliação da gravidade de DII mais estudados são os anticorpos anti-citoplasmático dos neutrófilos (*ANCA*) e anticorpos anti-manoproteína de *Saccharomyces cerevisiae* (*ASCA*). A prevalência do último é mais alta na DC (45%-60%). Os marcadores mais específicos para a CU são anticorpos anti células caliciformes (*anti-goblet cell antibodies - GAB*) que são encontrados em 15%-28% doentes. No caso de DC a presença de *ASCA*, auto anticorpo pancreático (*PAB*) positivo e *GAB* negativo aponta para uma maior probabilidade de desenvolvimento de DC comparativamente a CU. As combinações *ANCA + / ASCA-* e *ANCA- / ASCA +* têm uma especificidade de 81-98% em relação a UC e 92-97% para DC respectivamente.[32,33]

## II. Terapia farmacológica

O tratamento de DII é apenas sintomático, para aliviar o processo inflamatório e prolongar o período de remissão. A terapia farmacológica inclui diferentes grupos dos medicamentos como aminossalicilatos (*ASA*), corticoesteróides, antibióticos, imunossuppressores e anticorpos monoclonais. A cirurgia quer na DC quer na CU está indicada quando a resposta ao tratamento é inadequada (agravamento dos sintomas) ou os efeitos adversos do tratamento são muito graves.[37]

### 1. Tratamento de Colite Ulcerosa

#### 1.1. CU com actividade ligeira

### Aminosalicilatos

A utilização de aminosalicilatos são a principal terapêutica na indução de remissão na CU com actividade ligeira a moderada. [20]

A sulfassalazina é composta por uma molécula de sulfapiridina e uma molécula de 5-aminossalicilato (5-ASA/messalazina). Há muitos anos usa-se no tratamento de DII mas originalmente foi usada para tratamento de artrite reumatóide. O composto ativo de sulfassalazina é 5-ASA(messalazina). A sulfassalazina é transformada pelas bactérias de azo-redutase do cólon em ácido 5-aminosalicílico e sulfapiridina que atua como transportador de 5-ASA. A sulfapiridina é responsável pela maioria dos efeitos adversos (náuseas, diarreia, *rush* cutâneo, dor abdominal, hepatotoxicidade, depressão medular) da sulfassalazina pela presença do enxofre na composição da molécula.[38,39]. No tratamento com 5-ASA, os efeitos adversos são mínimos (4-5%). Tendo em conta esta especificidade de sulfapiridina foram desenvolvidos novas formulações de 5-ASA(olsalazina e balsalazido) onde a molécula transportadora também está ligada por ligações azo-, mas é inerte. Isso diminui bastante o risco de aparecimento os efeitos adversos. Olsalazina é um dímero de 2 moléculas 5-ASA e o balsalazido é formado por uma molécula 5-ASA unida por ligação azo- com um derivado do ácido benzóico.[20,38]

A maioria dos doentes com CU ligeira-moderada podem ser tratados com ASAs de forma oral ou/e tópica. Dependente do fármaco e da forma farmacêutica, a zona de atuação:

- ✓ Sulfassalazina , olsalazina e balsalazina atuam no cólon;[20]
- ✓ Messalazina de libertação retardada e multimatrix mesalamina (MMX) estão activos no íleo e cólon terminal (libertação a  $\text{pH} \geq 7$ );[20]
- ✓ Messalazina em forma de granulado atua no íleo e cólon terminal (libertação a  $\text{pH} \geq 6$ );[20]
- ✓ Messlazina de libertação controlada tem efeito no duodeno, jejuno, íleo e cólon.[20]

5-ASA na forma oral e na dosagem 2,4 -4,8 g/dia mostrou a mesma eficácia no tratamento da doença. Dosas maiores do que 2,4 g /dia não mostraram aumento significativo de resultado positivo, mas para doentes com actividade moderada da doença pode ser benéfico.[38]

Apesar da forma oral de 5-ASA, existe também sob a forma de supositórios, enemas de retenção e espuma com dosagem entre 500 mg e 4 g que são usados na proctite (supositórios) e colite ulcerosa ligeira a moderada que se limita à parte esquerda do intestino grosso (cólon descendente) e ao recto pode utilizar-se enemas ou espuma. Não foi demonstrado uma

vantagem na utilização de 5-ASA em forma tópica na dosagem maior do que 1 g/dia. A administração tópica geralmente é mais rápida com dosagem mais pequena e com menos efeitos secundários comparando com a administração oral.[20]

### Corticosteróides

Os corticosteróides são agentes anti-inflamatórios potentes para doença moderada a surtos graves de CU e DC. Eles actuam através da inibição de várias vias inflamatórias, suprimem a transcrição de interleucina, indução de IκB que estabiliza o complexo de NF-κB, a supressão de metabolismo de ácido araquidónico e a estimulação da apoptose de linfócitos no interior da lâmina própria do intestino. [37]

São usados em forma oral, parenteral e retal.

Os corticosteróides suprimem a inflamação aguda na DII. São usadas preferencialmente as formas farmacêuticas para administração oral, parenteral e retal. Segundo um ensaio randomizado, onde foram comparados a eficácia de 20, 40 e 60 mg/dia de prednisona, verificou-se que a dose eficaz dos corticóides orais varia entre 25 e 60 mg/dia. Devido à administração de doses elevadas destes fármacos, os efeitos secundários são mais frequentes. Entretanto, a dose ótima de prednisona é 40 mg /dia. Os corticosteróides devem ser mantidos até à remissão clínica.[20,38,40]

A budesonida surge como alternativa para CU ligeira-moderada. É menos eficaz na forma oral comparando com a administração retal. Verificou-se que os corticosteróides tópicos são menos eficazes em relação ao 5-ASA, mas podem ser usados nos doentes com tenesmos (uma sensação de defecação incompleta). Para manter a remissão, a melhor opção é 5-ASA na forma oral 2,4 g/dia ou em supositórios 1g/1-2 dias, clister 4g/ 1-2 dias.[20]

### **1.2. CU com actividade moderada – grave**

Na fase moderada de CU continua-se com a administração de 5-ASA em doses elevadas. Nos doentes que não respondem ao tratamento de 5-ASA rectal/oral e/ou corticostéroides orais podem ser tratados com corticosteróides sistémicos. Os agentes 5-ASA devem ser continuados.[38] (Anexo1)

### Tiopurinas

Azatioprina (AZA) e 6-mercaptopurina (6-MP) são usados no tratamento de CU com actividade moderada-grave para terapia de manutenção e no caso de uma resposta inadequada ou ausência de própria na terapia dos corticosteróides. A ação no início é lenta pelo que

impede o uso como única terapia para a doença activa. Antimetabolitos de purina inibem a síntese de ribonucleótido, mas a indução de apoptose de células T, através da modulação de células de sinalização (Rac1) apresenta o mecanismo de imunomodulação. AZA é não enzimaticamente metabolizada em MP, que envolve a perda de uma cadeia lateral de nitroimidazole. Isto explica alguns dos efeitos secundários de AZA.[37] Não são indicados para monoterapia em novos casos ou em casos com recaída aguda. Tiopurinas podem ser usadas como adjuvante para terapia de infliximab (IFX) ou como uma terapia de manutenção após o tratamento com o tacrolimus ou ciclosporina (CsA).[37]

Cerca de 20% dos doentes tratados com tiopurinas necessitam de as suspender por ocorrência de efeitos adversos associados à formação de metabolitos potencialmente tóxicos, incluindo mal-estar geral e náuseas (11%), complicações infecciosas (7,4%), hepatite (0,3-1,3%) e mielossupressão (1,4-5%). No momento presente, é recomendável a realização frequente de exames laboratoriais no sentido de prevenir a mielotoxicidade.[37]

No início da terapia pode ser avaliada a atividade da enzima tiopurina metiltransferase (TMPT) para determinar a dose inicial e potencial dos efeitos adversos. A necessidade deste teste laboratorial ainda é controverso.[20,38]

### Agentes biológicos: Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )

O uso dos inibidores de TNF-  $\alpha$  é uma opção de tratamento no caso de ausência de resposta da terapêutica convencional (5-ASA, corticosteróides e imunossupressores). Em Portugal e na Europa estão autorizados dois tipos de anticorpos anti-TNF- $\alpha$  para tratamento de DII. O infliximab (IFX) que é anticorpo monoclonal IgG1, quimérico, que consiste em 75% IgG humana e 25% componente murino, de administração endovenosa e o adalimumab (ADA), anticorpo monoclonal IgG1, humano, de administração sub-cutânea. O infliximab está indicado no tratamento de doentes com CU moderada ou grave. Terapêutica de indução é 5mg/Kg IV às 0, 2 e 6 semanas seguindo a dose de manutenção 5mg/Kg IV de 8-8 semanas durante, pelo menos, um ano nos que respondem à terapêutica de indução. Nos doentes com perda de resposta ao infliximab, a terapêutica pode passar para 10 mg/Kg ou antecipação para esquemas de 6/6 semanas. [20,39]

Os dados atuais não apoiam a utilização de adalimumab nos doentes hospitalizados com CU. Entratanto, de acordo com alguns estudos, a administração de adalimumab reduz o risco de hospitalização (40%) durante o tratamento nas primeiras 8 semanas quando comparado com placebo e diminui o risco de hospitalização depois de 1 ano de tratamento.[38] Apesar de estarem apenas autorizados INF e ADA, a eficácia no tratamento Golimumab (GLM) foi

também demonstrada, porque induz resposta clínica, remissão, cicatrização da mucosa na sexta semana, mantendo estes benefícios até à semana 54 em doentes com CU. Vedolizumab (VDZ) demonstrou ser eficaz na indução da remissão clínica, resposta clínica e remissão da mucosa em doentes com CU ativa moderada a grave, previamente tratados com outros agentes, tais como corticosteróides, antimetabolitos purina, e / ou inibidores de TNF- $\alpha$ . Os benefícios clínicos eram superiores aos do placebo na semana 6.[41]

### **1.3. CU aguda grave a fulminante**

Esta fase afeta 25% dos doentes com CU. A terapia principal é a administração dos corticosteróides IV. No caso de resistência aos corticosteróides, como opção, opta-se pela ciclosporina (CsAe infliximab ou colectomia).(Anexo1)

#### Inibidores da calcineurina

Ciclosporina (CsA) é um inibidor de calcineurina, que impede a expansão clonal de subconjuntos de células T. Tem um início de ação rápido e é eficaz no tratamento de CU grave.

Ensaio clínico randomizado adicional mostrou eficácia semelhante com uma dose intravenosa de 2 mg de CsA / kg por dia, e 2 mg / kg por dia foi tão eficaz como a hidrocortisona por via intravenosa.[42,43]

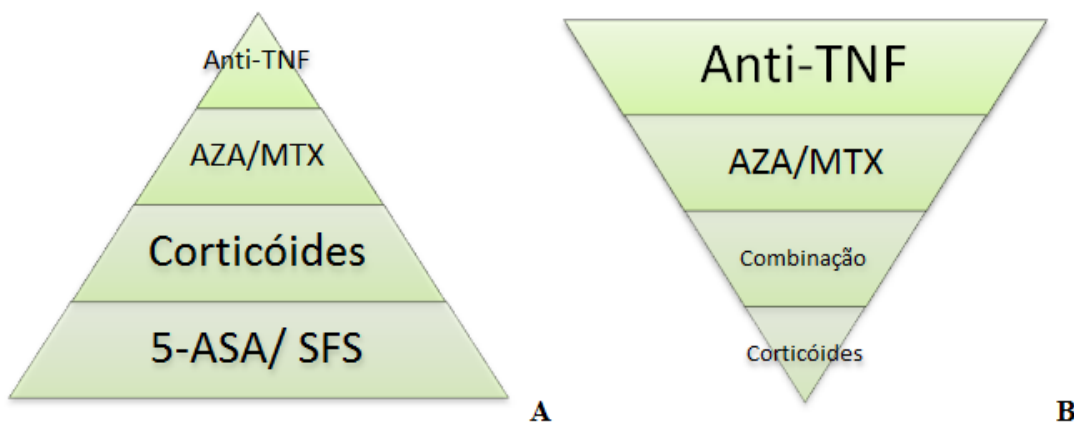
Tacrolimus (TAC), como ciclosporina (CsA), é um inibidor da calcineurina. Usa-se na indução de remissão de CU grave e tratamento de doentes refractários à terapêutica convencional. De acordo com um estudo retrospectivo onde foi comparada a eficácia do tacrolimus ou prednisolona para terapia de manutenção em doentes com CU em remissão, a comparação dos resultados após a indução da remissão mostraram taxas de manutenção semelhantes no TAC, AZA, e TAC + AZA. Esta descoberta sugere que TAC em monoterapia é uma opção potencialmente viável para a terapia de manutenção em doentes com UC que são intolerantes às tiopurinas.[40,43]

### **1.4. Manutenção de remissão**

Na manutenção de remissão de CU, os medicamentos mais indicados são os aminossalicilatos tópicos e orais. Quando os doentes apresentam recaídas frequentes, AZA e 6-MP são aconselhados. No caso de CU refractário a corticosteróides, a IFX pode ser aconselhado com repetição do tratamento cada 8 semanas para manutenção da remissão devido à recuperação da mucosa intestinal.[37,42]

## 2. Tratamento da Doença de Crohn

A abordagem terapêutica atual inclui convencional "*step up*" e mais recentemente "*top down*". O "*step up*" utiliza em primeira linha 5-ASA, corticosteróides de liberação controlada e / ou antibióticos, seguido por tratamento de segunda linha com corticosteróides orais e como terceira linha imunomoduladores e anticorpos anti- TNF- $\alpha$ . O tratamento mais recente "*top down*" proporciona benefícios significativos para doentes com DC grave. Ambas as estratégias terapêuticas têm o objetivo de induzir e manter a remissão clínica e suprimir a resposta inflamatória.[44] (Figura 1)



**Figura 1.** A- terapia *step-up*; B- terapia *top-down*[44]

### 2.1. DC com actividade ligeira

O tratamento de DC envolve muitos grupos dos medicamentos usados para a manutenção de CU. Sulfasalazina e 5-ASA são usados muito frequentemente na manutenção da forma ligeira a moderada de DC, devido às suas propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras.[45] (Anexo1)

#### Antibióticos

Os antibióticos, como o metronidazol (um antibiótico sintético de nitroimidazol) e a ciprofloxacina (fluoroquinolona com um amplo espectro de actividade contra bactérias Gram-positivas e negativas, incluindo muitos agentes patogénicos entéricos) podem ter um papel no tratamento de doença, inibindo as bactérias patogénicas que podem ser uma das causas no desenvolvimento da inflamação. Metronidazole 10-20 mg/kg /dia demonstrou uma eficácia

inconstante. Este medicamento pode surgir como uma terapêutica adjuvante com 5-ASA ou corticóides, quando os medicamentos da primeira opção não produzem um efeito desejável. [37,44,45]

### **2.2. DC com actividade moderada a grave**

Os corticosteróides (prednisona, prednisolona) estão na primeira linha na terapêutica da DC com atividade moderada a grave. Eles são mais eficazes do que o placebo na indução da remissão clínica. De acordo com os vários estudos, os doentes que foram tratados com corticoterapia sistémica pela 1ª vez puderam entrar em remissão completa entre 40 a 58%, remissão parcial entre 26 a 35% e ausência de resposta entre 16 a 25%. Trinta dias após a sua suspensão, entre 55 a 65% permaneceram em remissão, 35 a 45%, recidivam e requerem a reintrodução de corticosteróides. Ao fim de um ano, entre 32 a 44% dos doentes permanecem assintomáticos, entre 23 a 36% estão dependentes dos corticosteróides e entre 20 a 38% não respondem à terapêutica ou necessitam de cirurgia.[20] (Anexo1)

A budesonida, na dose de 9 mg/dia, durante 8 semanas na DC demonstrou induzir a remissão em 48 a 51% dos doentes. A eficácia de budesonida na DC ativa é quase igual à prednisolona mas é menos eficaz na indução de remissão.[20]

AZA e 6-MP podem induzir a remissão na fase ativa de DC durante 3-6 meses, na dose de 2- 3 mg/kg/dia para a AZA, e de 1-1,5 mg/kg/dia para a 6-MP. A resposta terapêutica e os efeitos adversos associados incluindo discrasias sanguíneas, infeções graves, sintomas gastrointestinais, reações de hipersensibilidade, hepatotoxicidade, distúrbios dermatológicos, e neoplasia com o AZA e 6-MP estão em grande parte relacionadas com o metabolismo destes agentes.[38]

#### Metotrexato

O metotrexato (MTX) é um potente imunossupressor. O efeito citotóxico é atribuído por inibição de di-hidrofolato redutase por metabolitos poliglutamados de MTX. A inibição da citocina e síntese de eicosanóides provavelmente desempenha um papel no seu efeito anti-inflamatório.[37]

O metotrexato (MTX) é uma alternativa para doentes intolerantes a AZA e 6-MP. Os efeitos adversos do MTX é principalmente gastrointestinal (náuseas). A co-prescrição de ácido fólico 5 mg limita os efeitos secundários gastrointestinais como náuseas, vômitos, diarreia e estomatite. O MTX induz a remissão na dose 25 mg por semana, mas com dose superior a 15 mg pode ocorrer hepatotoxicidade por acumulação.[37,44]

O infliximab e o adalimumab são indicados no tratamento de DC com atividade moderada a grave. A dose recomendada de infliximab é de 5 mg/Kg IV de 0, 2 e 6 semanas, seguido de um regime de manutenção na mesma dose, de 8 em 8 semanas. Nos doentes que deixam de responder a esta terapêutica, a dose poderá ser aumentada para 10 mg/kg.[39]

A administração do adalimumab na dose 160/80/40 mg, por via sub-cutânea, de 2 em 2 semanas, e na terapêutica de manutenção, a dose é 40 mg de 2-2 semanas durante, pelo menos, um ano, nos que respondem à terapêutica de indução.[39]

### **2.3. Doença penetrante**

O aparecimento das fístulas anais depende da localização de doença (12% dos doentes com envolvimento do ileón , 15% com doença ileocólica, 41% com envolvimento de cólon e 92% com rectal).[20]

A terapia farmacológica inclui metronidazole 400 mg, três vezes por dia, e/ou ciprofloxacina 500 mg para o tratamento de fístulas perianais simples. AXA e 6-MP em dose 2-2,5 mg/kg/dia e 0,75-1,5 mg/kg/dia, respectivamente, estão indicados para fístulas enterocutanêas sem abscesso. A terapia anti-TNF- $\alpha$  é considerada para os casos refratários aos outros tratamentos. As fístulas perianais são tratadas cirurgicamente ao mesmo tempo que se faz terapia farmacologica. Quando ocorre inflamação do recto, a colectomia poderá ser uma solução.[20,37]

### **2.4. Manutenção de remissão**

Os doentes que depois da terapia convencional ou cirurgia não apresentam sintomas da doença são considerados em período de remissão. Na manutenção de remissão normalmente são usados imunossuppressores. AZA e 6- MP são aconselhados para doentes com recaídas frequentes, devido à gravidade da doença, ou para aqueles que têm recaída depois de 6 semanas após corticoterapia. As doses baixas de 5-ASA ou corticosteróides não mostraram eficácia na remissão. MTX é eficaz nos doentes que já tiveram a resposta com este medicamento. Agentes anti-TNF- $\alpha$  podem ser melhores na estratégia do tratamento deste tipo de patologia.[37,45,46]

### III. Fitoterapia

#### 1. Medicina Complementar e Alternativa

Durante os últimos anos, a popularidade da Medicina Complementar e Alternativa (MCA) em doentes com DII aumentou bastante, por se considerar de baixo risco, com poucos ou nenhuns efeitos adversos. O termo MCA engloba diagnóstico e procedimentos terapêuticos, bem como conceitos sistemáticos e abrangentes de saúde e doença, que incluem práticas tradicionais, tais como acupuntura, medicina tradicional chinesa, medicina ayurvédica, homeopatia e fitoterapia, bem como práticas complementares mais modernas, incluindo aromaterapia e reflexologia.[47,48]

A prevalência de uso de MCA nos países da América do Norte e da Europa varia entre 21-60%, enquanto nos países asiáticos, especialmente na China, foi reportado o uso de Medicina Tradicional Chinesa em 90% dos doentes.[47,48] Um estudo descritivo transversal que foi feito na Eslováquia demonstrou que a fitoterapia e a homeopatia foram mais usados na população com DII (31% e 28%, respectivamente). Também foi relatado o recurso mais frequente à MCA pelas mulheres do que pelos homens.[47] O uso de MCA na DII está associado com o nível de escolaridade da população (indivíduos de nível superior de educação aderem mais facilmente a estes meios), reações adversas da medicação, manifestações extra-intestinais, stresse prolongado, administração intensiva de corticosteróides.[49] A maioria das terapias à base de plantas utilizada na DII está associada a efeitos adversos mínimos. Em estudos de curta duração, a incidência global de efeitos adversos relatados em doentes tratados com terapia à base de plantas tem sido semelhante àqueles que receberam placebo ou mesalazina. Este tratamento será, portanto, atraente para muitos doentes, particularmente aqueles com uma preferência por "remédios naturais", ou por aqueles que foram sujeitos a cirurgia, bem como para aqueles que tiveram efeitos secundários indesejáveis durante o tratamento convencional.

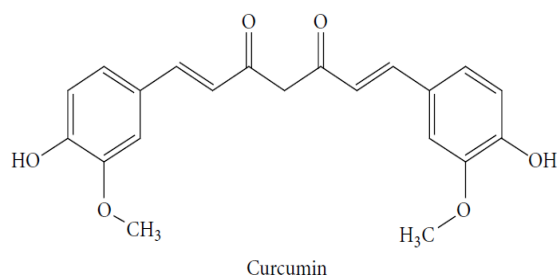
A Organização Mundial de Saúde relata a fitoterapia como sendo a mais usada de entre todas as outras MCA. As plantas mais usadas e estudadas são *Aloe vera*, *Curcuma longa*, *Boswellia serrata*, *Artemisia absinthium*, *Triticum aestivum*, *Cannabis sativa*. [1,47]

## 2. Fitoterapia na DII

### 2.1. *Curcuma longa* L.

*Curcuma longa* (açafraão-da-índia, gengibre amarelo, raiz-de-açafrão) pertence à família *Zingiberaceae*. Os rizomas amarelos têm sido utilizados no tratamento das doenças inflamatórias na medicina ayurvédica. Também é muito famoso como especiaria.[50,51]

Curcumina (Figura 1) é um composto fenólico natural de *Curcuma longa* que se encontra nos rizomas, até 5%. A partir dos rizomas é também possível extrair óleos essenciais e outros componentes.[1,52]



**Figura 1.** Estrutura química de curcumina [1]

Recentemente, a investigação tem revelado os efeitos farmacológicos benéficos da curcumina, como antioxidante, anti-inflamatória, anti-carcinogénico, hipocolesterolémico, antibacteriana, antiespasmódico, anticoagulante, cicatrização de feridas, e atividades hepatoprotetora.[1]

As propriedades anti-inflamatórias de curcumina são atribuídas à sua interferência com a cascata do ácido araquidónico e bloqueio da ação do factor nuclear  $\kappa$  B (NF)- $\kappa$ B que está envolvida na regulação das enzimas pró-inflamatórias, incluindo a ciclooxigenase (COX-2), mieloperoxidase (MPO), 5-lipoxigenase (LOX) e isoforma indutível da sintase do monóxido de azoto (iNOS) (Tabela 1). Os níveis elevados de NF-  $\kappa$ B na DII podem induzir a produção de mediadores de inflamação como citocinas, resultando em danos na mucosa que, por sua vez, pode regular positivamente a produção deste fator de transcrição, promovendo um ciclo de *feedback* recorrente de inflamação. A inibição de (NF)- $\kappa$ B é considerado um alvo putativo para a intervenção na DII. Um caminho em que ocorre indução de (NF)- $\kappa$ B em DII é o da ativação de isoformas do receptor Toll-like 4. Os níveis de receptor Toll-like 4 e (NF)- $\kappa$ B em tecido inflamado são suprimidas significativamente pela curcumina em colite

experimental.[1,53,54] Além disso, depois da administração de curcumina na colite experimental ocorre alteração na resposta imunitária: diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-12, ou IFN- $\gamma$  e aumento da expressão de citocinas anti-inflamatórias.[1,53]

Num estudo piloto, Holt *et al.* relataram o uso de curcumina nos doentes com proctite ulcerosa e DC. Cinco doentes com proctite ulcerosa foram tratados com 550 mg de curcumina, duas vezes por dia, durante um mês, passando depois para 550 mg três vezes por dia, por mais um mês. Todos os 5 doentes melhoraram no que diz respeito ao número e à qualidade das fezes. Ao mesmo tempo, a medicação que faziam anteriormente (ácido 5-aminossalicílico ou corticoesteróides) ou foi reduzida ou mesmo eliminada. Os 5 doentes com DC foram tratados com 360 mg de curcumina três vezes por dia, durante 1 mês seguido de 360 mg, quatro vezes por dia, durante mais 2 meses. Quatro dos 5 doentes com DC melhoraram.[51]

Num outro estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico de Hanai *et al.* foi avaliado o uso de curcumina em 89 doentes com CU em remissão. Quarenta e cinco doentes receberam 1 g de curcumina, 2 vezes por dia, juntamente com sulfassalazina ou mesalazina, e 44 doentes foram tratados com placebo mais sulfassalazina ou mesalazina, durante 6 meses. Dos doentes que recebiam curcumina, 2 tiveram recaída durante os 6 meses de terapia com curcumina (4,65%), contra os 8 doentes com placebo (20,51%) ( $p = 0,040$ ). Nos primeiros 6 meses, verificou-se uma diferença significativa entre o grupo sujeito à curcumina e o grupo de placebo ( $p = 0,049$ ), contudo, nos 6 meses seguintes, essa diferença significativa deixou de existir. Nos primeiros 6 meses, a curcumina melhorou o índice de atividade clínica ( $p = 0,038$ ) e o índice endoscópico ( $p = 0,0001$ ), que são medidas utilizadas para avaliar a morbidade associada à CU. Nove doentes tratados com curcumina tiveram efeitos adversos moderados como náusea e distensão abdominal. Contudo, é complicado atribuir estes efeitos à curcumina, pois é também um efeito da sulfassalazina e mesalazina, que os doentes tomavam simultaneamente com a curcumina.[54]

Com base nestes dois estudos, a curcumina parece ser promissora para manter a remissão em doentes com DII e como terapia auxiliar na manutenção de remissão em doentes com a perda de resposta contra os fármacos da medicina convencional.

### **2.2. *Aloe vera* Burm**

*Aloe vera* pertence à família *Xanthorrhoeaceae*. É uma planta tropical usada na medicina tradicional em todo o mundo. Gel de *Aloe vera* é o extrato aquoso mucilaginoso da polpa da

folha de *Aloe barbadensis Miller*. Ele contém mais de 70 compostos biologicamente ativos e tem propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, anti-cancerígenas, anti-envelhecimento e anti-diabéticas.[55]

O gel de *Aloe vera* é amplamente usado para o tratamento de distúrbios digestivos, doenças de pele e cicatrização de feridas. Estudos *in vitro* demonstraram que *Aloe vera* tem propriedades anti-oxidantes e outros agentes com efeito anti-inflamatório.[1,55] Estes efeitos têm sido relacionados com as propriedades imunomoduladoras deste gel. Entre os diferentes componentes do gel com ação imunomoduladora destacam-se as mananas acetiladas, polimanas, C glicosídeos antraquinônicos, antranas, antraquinonas (emodina), e lectinas. Aloesina (cromona), aloína e aloe-emodina têm sido descritas como sendo capazes de reduzir a atividade da mieloperoxidase (MPO), uma enzima envolvida na actividade dos neutrófilos, um efeito que pode explicar a inibição da progressão de DII. Na colite em ratos, induzida por sulfato de sódio de dextrano (DSS), o gel produziu uma melhoria na lesão do tecido do cólon, devido a uma regulação negativa dos mediadores inflamatórios, incluindo citocinas e diminuição das células imunitárias. A aloesina é um forte inibidor de leucotrieno B4 (LTB4), que pode ativar e recrutar as células inflamatórias no tecido danificado. Estes compostos significativamente diminuem a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ . [1]

O mecanismo através do qual aloesina atua não está identificado. Sabe-se que este composto bloqueia a activação da via do NF- $\kappa$ B, inibindo assim a expressão de genes pró-inflamatórios, incluindo TNF- $\alpha$  (Tabela 1).[1]

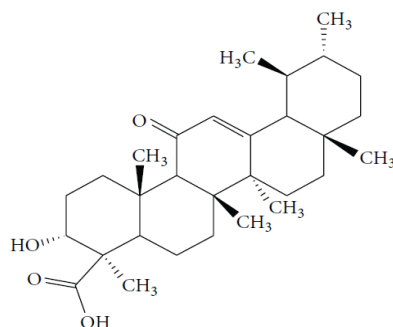
Um estudo duplo-cego, randomizado de Langmead *L.et al.* foi realizado para examinar a eficácia e segurança do gel de *Aloe vera* para o tratamento da UC ativa leve a moderada. Trinta doentes foram tratados com 100 ml de gel oral de *Aloe vera* e 14 doentes sujeitos a 100 ml de placebo, duas vezes por dia, durante 4 semanas. A remissão clínica ocorreu em 9 (30%), a melhoria em 11 (37%), e a resposta em 14 (47%) nos doentes tratados com *Aloe vera* em comparação com um (7%), 1 (7%), e 2 (14%), respectivamente, nos controlos (placebo). Os efeitos adversos detetados foram mínimos: dos 30 sujeitos ao gel de *Aloe vera*, só 6 doentes apresentaram queixas de distensão abdominal, dor nos pés, dor de garganta, edema no tornozelo transiente, acne e agravamento do eczema; dos 14 doentes tratados com placebo 3 doentes tiveram distensão abdominal relatado, dor nos pés e acne. Portanto, a quantidade de respostas ao tratamento de *Aloe vera* é maior do que no placebo.[56]

### 2.3. *Boswellia serrata* Triana & Planch.

*Boswellia serrata* pertence à família *Bursaraceae*. O tronco desta espécie produz sumo rico em hidratos de carbono, óleos essenciais e triterpenos, sendo os ácidos bosvélicos (Figura 2) os principais constituintes. Pensa-se que estes metabolitos são os que contribuem, em grande parte, para a actividades farmacológica (anti-inflamatória, efeitos anti-artríticos).[1,49]

Em 2002, a Agência Europeia de Medicamentos categorizaram a gomo-resina extraída de *Boswellia serrata* na categoria de "medicamentos órfãos". A gomo-resina pode ter influência no sistema imunitário por inibição de formação de leucotrienos através de inibição da 5-lipoxigenase devido à acção de dois ácidos bosvélicos: ácido 11-ceto- $\beta$ -bosvélico e ácido acetil-11-ceto- $\beta$ -bosvélico.[57]

O ácido bosvélico, o principal constituinte de *Boswellia serrata*, inibe as vias de sinalização NF-kB em macrófagos que activam muitas citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- $\alpha$  IL-1 $\beta$ , e IL-6, que são cruciais para o desenvolvimento e manutenção de inflamação intestinal.[1,58] Tem sido demonstrado que o extrato de *Boswellia serrata* reduz a peroxidação lipídica e aumenta os níveis de superóxido dismutase (SOD), diminuindo, conseqüentemente, o stress oxidativo associado à inflamação intestinal (Tabela 1).[1]



**Figura 2.** Estrutura química do composto do ácido bosvélico.[1]

Estudos *in vitro* têm demonstrado que os metabolitos extraídos de *Boswellia serrata* diminuem a formação dos leucotrienos que estão envolvidos na patogénese de DII, pelo bloqueio da via de 5-lipoxigenase. Esta planta deve ser utilizada com cuidado na DII e outras doenças inflamatórias devido ao seu potencial efeito hepatotóxico.[1]

No estudo de Gupta I. *et al.*, 30 doentes com CU crónica activa, foram sujeitos à goma-resina de *Boswellia serrata* (900 mg por dia em três doses; n = 20) ou sulfassalazina (3 g por

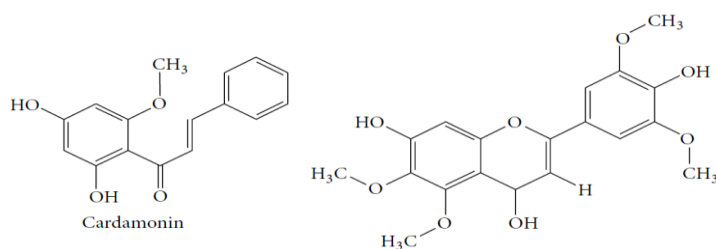
dia em três doses; n = 10), durante 6 semanas. Em catorze dos 20 doentes tratados com a goma-resina e em 4 dos 10 tratados com sulfassalazina, a remissão foi alcançada. Dezoito dos 20 doentes tratados com goma-resina de *Boswellia serrata* e 6 dos 10 doentes tratados com sulfassalazina mostraram uma melhoria em um ou mais dos parâmetros estudados, incluindo tipo e qualidade das fezes, estudos histopatológicos e observação dos tecidos por microscopia eletrônica de varrimento.[59]

No estudo de Gerhard *et al.* duplo cego, 102 doentes receberam tratamento com *Boswellia serrata* ou mesalazina, durante 8 semanas. Na última semana do estudo não houve diferença significativa em relação à atividade da doença ou nas taxas de remissão em ambos os grupos. Nenhumas reacções adversas graves foram reportadas.[58]

#### 2.4. *Artemisia absinthium* L.

*Artemisia absinthium* pertence à família *Asteraceae*. É conhecido como absinto e está largamente distribuído pelo todo mundo. É usada nas desordens intestinais. As folhas secas e caules contêm, entre outros, 0,25-1,32% de óleos essenciais. A planta é considerada de alta qualidade quando contém pelo menos 0,2% de absintina (lactona sesquiterpénica).[1,60]

No estudo de Krebs S. *et al.*, 20 doentes com DC ativa tomaram cápsulas com a planta seca em pó ou placebo continuando, ao mesmo tempo, o seu tratamento regular. Após 6 semanas, 8 dos 10 (80%) doentes que receberam absinto e 2 de 10 (20%) que receberam placebo tiveram remissão. A resposta clínica positiva foi observada em 6 de 10 do grupo de absinto em comparação com nenhum do grupo de placebo [60]. Cardamonina (Figura 3) isolada a partir da planta tem demonstrado ter actividade anti-inflamatória em modelos celulares de inflamação.[60] Este efeito é atingido por supressão da libertação de NO e expressão de iNOS bem como por inactivação de NF-kB e TNF- $\alpha$ . O flavanóide 5,6,3',5' -tetramethoxy 7,4'-hydroxyflavone (P7F) (Figura 3) inibe a expressão de COX-2 e iNOS em células RAW 264.7 estimuladas por LPS o que leva à redução na produção de PGE<sub>2</sub> e NO nas mesmas células. Além disso, P7F reduz a activação de NF-kB, induzida por LPS. P7F também suprimiu os níveis séricos de TNF- $\alpha$  e inibiu a activação de NF-kB *in vivo* (Tabela 1).[1,60]



**Figura 3.** Estrutura química de compostos extraídos de *Artemisia absinthium*. [1]

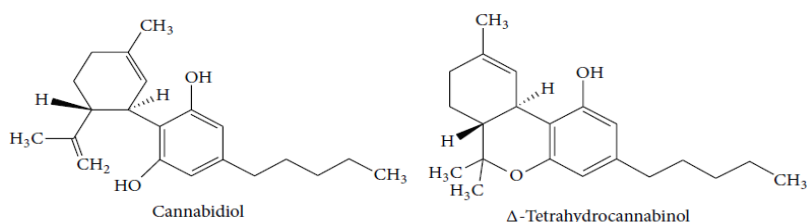
### 2.5. Sumo de rebentos de sementes maduras de trigo: *Triticum aestivum* L.

O sumo ou extrato de rebentos de trigo (*Triticum aestivum*) é obtido por expressão dos rebentos de sementes maduras de trigo (*Triticum aestivum*). Este extrato só apresenta as suas propriedades terapêuticas quando estiver fresco e consumido em jejum logo depois da extração. Este produto é rico em clorofila, vitaminas (A, C, E), bioflavonoides, minerais (cálcio, magnésio, ferro), 17 aminoácidos, 8 dos quais são essenciais. O sumo é utilizado para tratamento de casos de inflamação crónica.[61] O principal constituinte do rebento de trigo é a apigenina, que mostrou a capacidade de inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 $\beta$ , IL-8, e TNF- $\alpha$  nos macrófagos humanos e de rato estimulados por LPS, inativar NF- $\kappa$ B por supressão da fosforilação de p65(Tabela 1).[61,62]

O sumo dos rebentos de trigo vs. placebo foi comparado num estudo randomizado duplo cego em doentes com CU ativa; 23 doentes foram avaliados através do índice da atividade da doença (sangramento retal e movimentos do intestino de acordo com o registo diário do doente, avaliação sigmoidoscópica e avaliação global por um médico, gravidade dos sintomas, e efeitos adversos. Após 4 semanas de administração de 100 ml de sumo por dia, os doentes mostraram menos atividade da doença de forma significativa ( $p=0.031$ ), com menos sangramento retal ( $p=0.025$ ) e menos dor abdominal comparando com aqueles que receberam placebo. A avaliação global do médico também foi positiva relativamente ao extrato dos rebentos de trigo, para além de se não observar efeitos adversos graves.[61]

### 2.6. *Cannabis sativa* L.

*Cannabis sativa* é uma planta herbácea anual, uma espécie da família *Cannabaceae*. Para além do componente psicoativo tetra-hidrocanabinol, a planta tem quase 60 outros canabinóides.[1,57] *Cannabis sativa* tem sido utilizada para o tratamento de doenças diversas, problemas gastro-intestinais, anorexia, dor abdominal, diarreia, gastroparesia diabética, especialmente para a dor crónica e diferentes condições neurológicas.[1]



**Figura 4.** Estrutura química de compostos de *Cannabis sativa*. [1]

O efeito anti-inflamatório de *Cannabis sativa* pode estar relacionado com a capacidade dos canabinóides regularem a produção e libertação de mediadores pró-inflamatórios, como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , e NO.[1] Muito provavelmente, estes efeitos estão relacionados com a activação dos recetores de canabinóides tipo 1 (CB1) que medeiam sinais de proteção essenciais e neutralizam as vias pró-inflamatórias.[1]

O tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD) (Figura 4), dois dos principais componentes de *Cannabis sativa*, foram capazes de exercer efeitos benéficos no modelo com 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS) para induzir a colite aguda em ratos. Os resultados mostraram uma eficácia semelhante ao obtido quando a sulfassalazina foi administrada (controlo positivo). Quer administrados sob forma isolada ou em combinação, o THC e CBD, reduziram a atividade da MPO, semelhante ao tratamento com sulfassalazina.(Tabela 1)[63]

Num estudo retrospectivo observacional, a atividade da doença, o uso de medicamentos, a necessidade de cirurgia e a taxa de hospitalização antes e após o uso de *Cannabis sativa* em 30 doentes (26 do sexo masculino) com CD foi investigada. Dos 30 doentes, 21 melhoraram significativamente após o tratamento, e a necessidade de outra medicação foi significativamente reduzida. Quinze dos doentes tinham sido sujeitos a 19 cirurgias durante um período médio de 9 anos antes do consumo de *Cannabis sativa*, mas apenas 2 cirurgias foram necessárias durante um período médio de 3 anos com o consumo de *Cannabis sativa*.[64]

Efeitos adversos comuns incluíram tonturas, boca seca, náuseas, fadiga, sonolência, euforia, vômitos, desorientação, sonolência, confusão, perda de equilíbrio, e alucinação.[65]

### **2.7. *Andropogon paniculata* (Burm.f.) Nees**

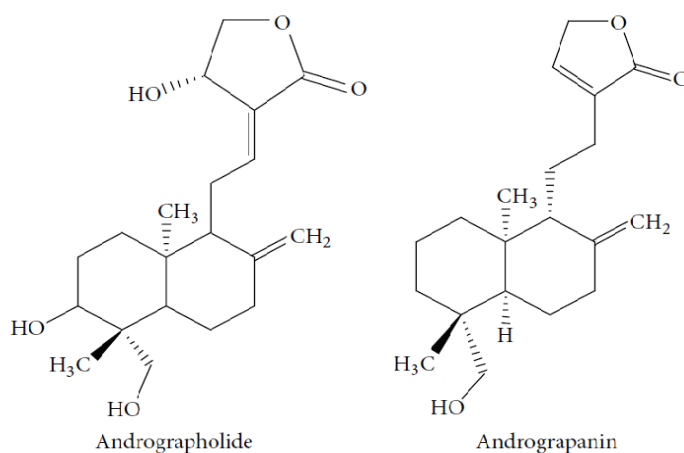
*Andropogon paniculata* pertence à família *Acanthaceae*, e é usada em países da Ásia, bem como na Suécia e Chile para tratamento de doenças inflamatórias e infecciosas. Os principais componentes conhecidos da planta são diterpenóides labdânicos, como o andrografólido (AG) e seus derivados que atuam através de inibição de transcrição de fator NF-kB.[1,66]

Andrografólido (Figura 5) tem propriedades imunomoduladores por atuação nas células imunitárias inatas, incluindo macrófagos e células dendríticas. O composto reage com cisteína reduzida da subunidade p50 através de uma ligação covalente que bloqueia a ligação de NF-kB com as proteínas nucleares.[1] O andrografólido tem capacidade de interferir com a maturação das células. Quando as células dendríticas são tratados com o composto a libertação de IL-2 fica reduzida.[1]

*Andropogon paniculata* também contém andrograpanina (Figura 5), neoandrografólido (lactona diterpénica), que também mostraram actividade anti-inflamatória. Eram capazes de reduzir a expressão de mRNA de vários genes, incluindo TNF- $\alpha$ , IL-16, IL-12p35 e IL-12p40.(Tabela 1)[1]

Um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado de Sandborn *et al.* comparou o extrato de *Andropogon paniculata* (HMPL-004) com placebo em 224 doentes adultos com CU ativa ligeira a moderada. O tratamento com HMPL-004 numa dose de 1800 mg por dia resultou numa resposta clínica melhor em comparação com o placebo (60% versus 40%,  $p = 0,018$ ), embora a proporção de remissão após 8 semanas não tenha sido diferente nos dois grupos. O extrato de *A. paniculata* (HMPL- 004) foi mais eficaz em doentes que receberam messalazina concomitantemente, tendo sido bem tolerado. Este facto pode sugerir uma alternativa ao tratamento com corticosteróides, imunossuppressores e agentes biológicos nos doentes com CU ligeira a moderada que não obtiveram resposta com messalazina.[67]

O segundo estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico de Tang T. *et al.*, com duração de 8 semanas, com grupos paralelos, mostrou que HMPL-004 tem uma eficácia similar à do tratamento com messalazina (resposta de 76% vs. 82%; remissão de 21% vs.16%) em doentes com CU ligeira a moderada. Neste estudo, não houve diferença na proporção de remissão nos exames endoscópicos nos dois grupos após 8 semanas (28% vs. 24%). Os efeitos adversos foram raros e limitados a reação alérgica (urticária). Em resumo, HMPL-004 pode ser usado como uma alternativa eficaz ao tratamento com messalazina.[66]



**Figura 5.** Estrutura química de compostos de *Andropogon paniculata* [1]

## 2.8. Outras plantas

### 2.8.1. *Potentilla erecta* (L.) Raeusch

*Potentilla erecta* (L.) Raeusch (tormentilha) é um membro da família *Rosaceae*. [5] O extrato desta espécie contém um alto teor de taninos (17-22%) que têm propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, pelo que tem sido utilizado como terapia complementar para DII. [5,7,12,31]

Em um estudo com 16 doentes com CU ativa receberam extrato de tormentilha em doses de 1200, 1800, 2400 e 3000 mg / dia, durante 3 semanas. Durante o tratamento com 2400 mg por dia, o índice de atividade clínica e a proteína C reactiva melhoraram de 8 (6-10,75) e 8 (3-17,75) mg / L para 4,5 (1,75 a 6) e 3 (3 a 6) mg / L, respectivamente. Durante a terapia, o índice de atividade clínica diminuiu em todos os doentes, mas aumentou durante o período de em que se suprimiu a administração do extrato (4 semanas). [57,68]

### 2.8.2. *Plantago ovata* Forssk

*Plantago ovata* (psílio) pertence à família *Plantaginaceae*, uma planta que tem sido usada como laxante. A casca de psílio contém fibra insolúvel (hemicelulose), que ajuda a reter água no intestino e aumenta o teor desta e o peso das fezes. Foi demonstrada a inibição de proteína cinase C, que regula inibindo a expressão da molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e inibe a inflamação produzida a partir do 5-hidroxi-6,8,11,14-eicosatetraenóico e do leucotrieno B<sub>4</sub>. A dissolução enzimática das sementes de *Plantago ovata* resulta na produção de ácidos gordos de cadeia curta que possuem efeitos favoráveis em doentes com CU. Parece ser eficaz na manutenção de remissão nos doentes com CU. [57,68,69]

### 2.8.3. *Glycyrrhiza glabra* L.

Glabridina é um tipo de isoflavonoide encontrado nos extractos de raiz de alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*) e tem propriedade anti-inflamatória. Glabridina inibe a ICAM-1, NO e a expressão da iNOS em macrófagos estimulados por lipopolissacárido (LPS). Num modelo de colite em ratos, a administração oral de glabridina, numa dose de 10 ou 50 mg / kg / dia, durante 7 dias, significativamente atenuou a mortalidade e a perda de peso corporal. Estes resultados estão associados a uma redução significativa da actividade da mieloperoxidase (MPO) e da produção de mediadores inflamatórios (NO, PGE<sub>2</sub>, e citocinas pró-inflamatórias)

no cólon. Com uma ausência de toxicidade e um bom efeito anti-inflamatório, a glabridina pode ser útil no controlo de DII.[70]

### 2.8.4. *Withania somnifera* L. Dunal

*Withania somnifera* é uma planta que pertence à família *Solanaceae*. É usado na medicina ayurvédica, principalmente em doentes com a síndrome do intestino irritável e hemorragia gastrointestinal. Os principais componentes químicos da planta são alcalóides. As folhas de *Withania somnifera* têm actividade anti-inflamatória, antimicrobiana e imunomoduladora. Os extrato metanólico das raízes desta planta activa a produção de NO sintase actuando nos macrófagos.[71]

### 2.8.5. *Cordia dichotoma* f.

*Cordia dichotoma* f. pertence à família *Boraginaceae* e é uma pequena árvore comum na Índia. A apigenina, um dos componentes ativos desta planta tem propriedade anti-oxidante, anti-fúngica e imunomoduladora. Folhas, sementes e frutos da planta são ricos em flavonoides, hidratos de carbono, ácidos gordos e taninos. Um estudo mostrou que a apigenina (5 mg / kg, p.o.) tem uma capacidade de reduzir os níveis de citocinas inflamatórias.[71]

### 2.8.6. Si Shen Wan (formulação chinesa constituída por uma mistura de várias plantas)

É uma fórmula de medicina chinesa tradicional composta por *Evodia rutaecarpa* (Juss.) *Benth* (Wu Zhu Yu), *Psoraleacorylifolia* L. (Bu Gu Zhi), *Fructus Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. (Wu Wei Zi), *Myristica fragrans* Houtt. (Rou Dou Kou), *Zingiber officinale* Rosc. (Sheng Jiang), e *Ziziphus Jujuba* Mill. (Da Zao) e que é utilizado em distúrbios gastrointestinais, incluindo CU.[71] Num estudo experimental com TNBS para induzir colite em ratos, estes foram tratados com Si Shen Wan, durante 10 dias. Verificou-se a diminuição de concentrações de malondialdeído e de MPO em tecido do cólon nos grupos tratados em comparação com os controlos. Além disso, a expressão de mRNA IL-4 e IL-10 nos tecidos do cólon aumentaram.[71]

**Tabela 1.** Descrição de efeitos moleculares, celulares e sistêmicos das plantas

Planta	Composto ativo	Efeito celular, molecular e sistêmico
<i>Boswellia serrata</i>	Ácido bosvélico	<u>Inibição</u> [1,58] <ul style="list-style-type: none"> <li>- seletiva de 5-lipoxigenase</li> <li>- TNF-<math>\alpha</math></li> <li>- IL-1<math>\beta</math></li> <li>- IL-6</li> </ul>
<i>Curcuma longa</i>	Curcumina	<u>Diminuição da atividade</u> [1,53,54] <ul style="list-style-type: none"> <li>- Interferão-<math>\gamma</math></li> <li>- MAP cinase</li> <li>- IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12</li> <li>- TNF-<math>\alpha</math></li> <li>- Myeloperoxidase (MPO)</li> <li>- Peroxidação lipídica</li> <li>- iNOS</li> <li>- ciclo-oxigenase-2</li> <li>- Toll-like receptor-4</li> <li>- NF-kB</li> <li>- Liga a tioredoxina redutase e irreversivelmente muda a sua actividade</li> </ul> <u>A atividade aumentada</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IL-10, IL-4</li> <li>- PGE<sub>2</sub></li> </ul>
<i>Aloe vera</i>		Inibição de PGE <sub>2</sub> e secreção de IL-8 <i>in vitro</i> [1,55]
<i>Artemisia absinthium</i>	Cardamonina , P7F	<u>Inibição</u> [1,58] <ul style="list-style-type: none"> <li>- TNF-<math>\alpha</math></li> <li>- NO</li> <li>- iNOS</li> <li>- COX<sub>2</sub></li> <li>- NF-kB</li> </ul>

<i>Andropogon paniculata</i>	Andrografólido, andrograpanine	Redução de expressão [1] <ul style="list-style-type: none"> <li>- mRNA de vários genes, incluindo TNF-<math>\alpha</math>, IL-16, IL-12p35 e IL-12p40</li> <li>- TNF-<math>\alpha</math></li> <li>- IL-1<math>\beta</math></li> <li>- IFN<math>\gamma</math></li> <li>- IL-22</li> </ul>
<i>Triticum aestivum</i> Extrato de rebentos de sementes maduras de trigo	Apigenina	<u>Inibição</u> [61,66] <ul style="list-style-type: none"> <li>- IL-1<math>\beta</math></li> <li>- IL-8</li> <li>- TNF-<math>\alpha</math></li> </ul>
<i>Potentilla erecta</i>	Taninos	Efeito anti-oxidante e anti-inflamatório[21,22]
<i>Plantago ovata</i>		Inibição de proteína cinase C [57,68,69]
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Glabridina	<u>Inibição</u> [71] <ul style="list-style-type: none"> <li>- mieloperoxidase (MPO)</li> <li>- monóxido de azoto (NO)</li> <li>- prostaglandina (PG)E2</li> <li>- citocinas pró-inflamatórias</li> </ul>
<i>Si Shen Wan</i>		<u>Diminuição</u> [69] <ul style="list-style-type: none"> <li>- malondialdeído</li> <li>- MPO</li> </ul>
<i>Withania somnifera</i>	Alcalóides	Ativação de produção de NO sintase actuando na macrófagos[70]
<i>Cordia dichotoma f.</i>	Apigenina	Efeito anti-inflamatório, anti-oxidante, imunomodulador[70]

## Conclusão

O termo Doença Inflamatória Intestinal inclui duas doenças principais – Doença de Crohn e Colite Ulcerosa. As duas são caracterizadas por inflamação intestinal não controlada que pode estar na fase ativa ou em remissão e, sem dúvida, afeta a qualidade de vida dos doentes.

A etiologia de DII é desconhecida e envolve vários fatores de risco. É considerada como uma doença de estilo de vida. Os que mais sofrem desta doença são os países desenvolvidos com a designada dieta “ocidentalizada” que se caracteriza pelo consumo elevado de açúcares refinados e gorduras principalmente de origem animal. Entretanto, a dieta rica em frutas e legumes, bem como o consumo baixo ou exclusão completa dos produtos anteriormente anotados, leva a diminuição de inflamação intestinal. Também, exercícios físicos moderados são capazes de melhorar o estado do doente.

Hoje em dia, o tratamento farmacológico de DII serve para induzir a remissão clínica e prolongar este período, prevenir recidivas, promover a cicatrização de fístulas e evitar uma cirurgia de emergência. Todas as terapêuticas têm limitações devido aos efeitos colaterais, refração ou ausência de resposta dos doentes por causas conhecidas e desconhecidas.

A Fitoterapia surge como uma possível alternativa a um tratamento tradicional. Neste trabalho foi descrito o uso das plantas mais estudadas na DII. Com a fitoterapia consegue-se atingir a remissão clínica na Doença de Crohn e a resposta clínica na Colite Ulcerosa mostrando assim a sua eficácia. Apesar de ter resultados positivos no tratamento, ainda não há bastante evidência clínica na segurança durante um uso prologado de tratamento baseado nas plantas. Portanto, é necessário um conhecimento mais profundo dos princípios ativos que são responsáveis pelas suas propriedades. É necessário também mais ensaios clínicos sobre o uso da fitoterapia na DII com um número maior dos doentes para avaliar a eficácia e a segurança.

No futuro, mais evidências sobre os componentes de plantas e suas funções são importantes para que a fitoterapia por si só ou em combinação com a terapia convencional possam ser uma mais uma via no tratamento dos doentes com DII e outras doenças imunológicas.

## Bibliografia

1. Algieri, F., Rodriguez-nogales, A., Rodriguez-cabezas, M. E., Risco, S., Ocete, M. A., & Galvez, J. (2014). Botanical Drugs as an Emerging Strategy in Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Mediators of Inflammation*. <http://doi.org/10.1155/2015/179616>
2. Karlinger, K., Györke, T., Makö, E., Mester, Á., Tarján, Z., Loftus, E. V., Vos, M. De. (2000). The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *European Journal of Radiology*, 35, 154-167.
3. Azevedo L, Magro F, Portela F. (2010). Estimating the prevalence of inflammatory bowel disease in Portugal using a pharmaco-epidemiological approach. *Pharmacoepidemiology and drug Safety*, 19, 499-510
4. Loftus, E. V. (2004). Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*, 126, 1504-1517.
5. Neuman, M. G., & Nanau, R. M. (2012). Inflammatory bowel disease: role of diet, microbiota, life style. *Translational Research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 160, 29-44.
6. Karlinger, K., Györke, T., Makö, E., Mester, Á., Tarján, Z., Loftus, E. V., ... Vos, M. De. (2000). The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *European Journal of Radiology*, 35, 154-167. [http://doi.org/10.1016/S0720-048X\(00\)00238-2](http://doi.org/10.1016/S0720-048X(00)00238-2)
7. Hou, J. K., Abraham, B., & El-Serag, H. (2011). Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *The American Journal of Gastroenterology*, 106, 563-73. <http://doi.org/10.1038/ajg.2011.44>
8. Chiba, M., Abe, T., Tsuda, H., Sugawara, T., Tsuda, S., Tozawa, H., ... Imai, H. (2010). Lifestyle-related disease in Crohn's disease: relapse prevention by a semi-vegetarian diet. *World Journal of Gastroenterology*, 16, 2484-95. <http://doi.org/10.3748/wjg.v16.i20.2484>
9. Neuman, M. G., & Nanau, R. M. (2012). Inflammatory bowel disease: role of diet, microbiota, life style. *Translational Research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 160, 29-44. <http://doi.org/10.1016/j.trsl.2011.09.001>
10. Vagianos, K., Bector, S., McConnell, J., & Bernstein, C. N. (2007). Nutrition assessment of patients with inflammatory bowel disease. *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 31, 311-319. <http://doi.org/10.1177/0148607107031004311>

11. Sakamoto, N., Kono, S., Wakai, K., Fukuda, Y., Satomi, M., Shimoyama, T., ... Tanaka, H. (2005). Dietary Risk Factors for Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, *11*, 154–163. <http://doi.org/10.1097/00054725-200502000-00009>
12. Marques, C. D. L., Dantas, A. T., Fragoso, T. S., & Duarte, Â. L. B. P. (2010). A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. *Revista Brasileira de Reumatologia*, *50*, 67–80. <http://doi.org/10.1590/S0482-50042010000100007>
13. Narula, N., & Marshall, J. K. (2012). Management of inflammatory bowel disease with vitamin D: Beyond bone health. *Journal of Crohn's and Colitis*, *6*, 397–404. <http://doi.org/10.1016/j.crohns.2011.10.015>
14. Ponder, A., & Long, M. D. (2013). A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. *Clinical Epidemiology*, *5*, 237–47. <http://doi.org/10.2147/CLEP.S33961>
15. Ananthakrishnan, A. N., Khalili, H., Higuchi, L. M., Bao, Y., Korzenik, J. R., Giovannucci, E. L., Chan, A. T. (2012). Higher Predicted Vitamin D Status Is Associated With Reduced Risk of Crohn's Disease. *Gastroenterology*, *142*, 482–489. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.11.040>
16. Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., ... Sanders, M. E. (2014). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *11*(8), 506–514. <http://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>
17. Derikx, L. A. A. P., Dieleman, L. A., Hoentjen, F., Ananthakrishnan, A. N., Frei, P., Biedermann, L., et al., (2016). Probiotics and prebiotics in ulcerative colitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, *30*, 55–71. <http://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.02.005>
18. Parian, A. M., Limketkai, B. N., Shah, N. D., & Mullin, G. E. (2015). Nutraceutical Supplements for Inflammatory Bowel Disease. *Nutrition in Clinical Practice: Official Publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, *30*, 551–8. <http://doi.org/10.1177/0884533615586598>
19. Lichtenstein, L., Avni-Biron, I., & Ben-Bassat, O. (2016). Probiotics and prebiotics in Crohn's disease therapies. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, *30*, 81–88. <http://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.02.002>
20. Peixe B, Monteiro E, Magro F, Portela F, Cremers I, Deus JR, et al. *Terapêutica Farmacológica na Doença Inflamatória Intestinal*. Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal, 2007. <http://gedii.dogmasis.pt/op/document/?co=136&h=7fb8>

21. Bilski, J., Brzozowski, B., Mazur-Bialy, A., Sliwowski, Z., & Brzozowski, T. (2014). The role of physical exercise in inflammatory bowel disease. *BioMed Research International*, 2014, 429031. <http://doi.org/10.1155/2014/429031>
22. Narula, N., & Fedorak, R. N. (2008). Exercise and inflammatory bowel disease. *Canadian Journal of Gastroenterology = Journal Canadien de Gastroenterologie*, 22, 497–504. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18478136>
23. Bastida, G., & Beltrán, B. (2011). Ulcerative colitis in smokers, non-smokers and ex-smokers. *World Journal of Gastroenterology*, 17, 2740–2747. <http://doi.org/10.3748/wjg.v17.i22.2740>
24. Thomas, G. A., Rhodes, J., Ragunath, K., Mani, V., Williams, G. T., Newcombe, R. G., ... Feyerabend, C. (1996). Transdermal nicotine compared with oral prednisolone therapy for active ulcerative colitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 8, 769–776. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8864674>
25. Shaw, S. Y., Blanchard, J. F., & Bernstein, C. N. (2011). Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 106, 2133–2142. <http://doi.org/10.1038/ajg.2011.304>
26. Ek, W. E., D'Amato, M., & Halfvarson, J. (2014). The history of genetics in inflammatory bowel disease. *Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*, 27, 294–303. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25331623>
27. Zhang, Y.-Z., & Li, Y.-Y. (2014). Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology*, 20, 91–99. <http://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.91>
28. Denizot, J., Dreux, N., Darfeuille-Michaud, A., & Barnich, N. (2012). Gastrointestinal & Digestive System. Importance of Bacteria as Trigger in Inflammatory Bowel Disease. *J Gastroint Dig Syst*. <http://doi.org/10.4172/2161-069X.S8-003>
29. Bamias, G., Nyce, M. R., De La Rue, S. A., Cominelli, F., American College of Physicians, & American Physiological Society. (2005). New concepts in the pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Annals of Internal Medicine*, 143, 895–904.
30. Sartor, R. B. (2006). Mechanisms of Disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*, 3, 390–407.
31. Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 8th Edition, 2003.

32. Laass, M. W., Roggenbuck, D., & Conrad, K. (2014). Diagnosis and classification of Crohn's disease. *Autoimmunity Reviews*, *13*, 467–471. <http://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.029>
33. Conrad, K., Roggenbuck, D., & Laass, M. W. (n.d.). Diagnosis and classification of ulcerative colitis. *Autoimmunity Reviews*, *13*, 463–466.
34. Marchioni Beery, R., & Kane, S. (2014). Current approaches to the management of new-onset ulcerative colitis. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, *7*, 111–132. <http://doi.org/10.2147/CEG.S35942>
35. Strong, S. A. (2010). Management of acute colitis and toxic megacolon. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, *23*, 274–284.
36. Huang, B. L., Chandra, S., & Shih, D. Q. (2012). Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Frontiers in Physiology*, *3*, 13.
37. Mowat, C., Cole, A., Windsor, A., Ahmad, T., Arnott, I., Driscoll, R., ... Younge, L. (n.d.). Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. <http://doi.org/10.1136/gut.2010.224154>
38. Marchioni Beery, R., & Kane, S. (2014). Current approaches to the management of new-onset ulcerative colitis. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, *7*, 111–132. <http://doi.org/10.2147/CEG.S35942>
39. Correia L, Fidalgo P, Vaz AF, Magro F, Portela F, Lago P. Terapêutica Biológica da Doença Inflamatória do Intestino do Adulto. Lisboa: *Direção-Geral da Saúde*; 2011. <http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0682011-de-30122011-jpg.aspx>
40. Ito, A., Iizuka, B., Omori, T., Nakamura, S., & Tokushige, K. (2016). Tacrolimus for Remission Induction and Maintenance Therapy in Patients with Ulcerative Colitis: A Retrospective Evaluation Study. *Gastroenterology Research and Practice*, *2016*, 5956316. <http://doi.org/10.1155/2016/5956316>
41. Cohen, L. B., Nanau, R. M., Delzor, F., & Neuman, M. G. (2014). Biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Translational Research : The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, *163*, 533–556. <http://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.01.002>
42. Ordás, I., Eckmann, L., Talamini, M., Baumgart, D. C., Sandborn, W. J., Abraham, C., al., et. (2012). Ulcerative colitis. *The Lancet*, *380*, 1606–1619. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60150-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60150-0)
43. Kornbluth, A., & Sachar, D. B. (2010). Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee.

- The American Journal of Gastroenterology*, 105, 501–523.  
<http://doi.org/10.1038/ajg.2009.727>
44. Buchner, A. M., Blonski, W., & Lichtenstein, G. R. (2011). Update on the management of Crohn's disease. *Current Gastroenterology Reports*, 13, 465–474.  
<http://doi.org/10.1007/s11894-011-0220-x>
  45. Wilkins, T., Jarvis, K., & Patel, J. (2011). Diagnosis and management of Crohn's disease. *American Family Physician*, 84, 1365–1375. Retrieved from  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22230271>
  46. Baran, B., Karaca, C., Baran, B., & Karaca, C. (2013). Practical medical management of Crohn's disease. *ISRN Gastroenterology*, 2013, 208073.  
<http://doi.org/10.1155/2013/208073>
  47. Randi Ophem1, A. L. A., TommBernklev3, M. S., & Rudolf Hyrdel4, B. M. (2015). Complementary and Alternative Medicine in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Results of a Cross-Sectional Study in Slovakia. *International Journal of Complementary & Alternative Medicine*, 1, 1–5.  
<http://doi.org/10.15406/IJCAM.2015.1.00006>
  48. Langmead, L., & Rampton, D. S. (2006). Review article: Complementary and alternative therapies for inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 23, 341–349. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02761.x>
  49. Park, S. J. (2014). Clinical characteristics and treatment of inflammatory bowel disease: A comparison of Eastern and Western perspectives. *World Journal of Gastroenterology*, 20, 11525. <http://doi.org/10.3748/wjg.v20.i33.11525>
  50. Cunha, A.P., Silva, A., Roque, O. Plantas e produtos vegetais em fitoterapia. 3ª edição. *Fundação Calouste Gulbenkian*. Gráfica de Coimbra, Lda, 2009.
  51. Holt, P. R., Katz, S., & Kirshoff, R. (2005). Curcumin therapy in inflammatory bowel disease: a pilot study. *Digestive Diseases and Sciences*, 50, 2191–2193.  
<http://doi.org/10.1007/s10620-005-3032-8>
  52. Kumar, S., Ahuja, V., Sankar, M. J., Kumar, A., & Moss, A. C. (2012). Curcumin for maintenance of remission in ulcerative colitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10, CD008424.  
<http://doi.org/10.1002/14651858.CD008424.pub2>
  53. Ali, T., Shakir, F., & Morton, J. (2012). Curcumin and Inflammatory Bowel Disease: Biological Mechanisms and Clinical Implication. *Digestion*, 85, 249–255.  
<http://doi.org/10.1159/000336720>
  54. Hanai, H., Iida, T., Takeuchi, K., Watanabe, F., Maruyama, Y., Andoh, A., Koide, Y. (2006). Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the*

- American Gastroenterological Association*, 4, 1502–1506.  
<http://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.08.008>
55. Langmead, L., Makins, R. J., & Rampton, D. S. (2004). Anti-inflammatory effects of aloe vera gel in human colorectal mucosa in vitro. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 19, 521–527. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.01874.x>
56. Langmead, L., Feakins, R. M., Goldthorpe, S., Holt, H., Tsironi, E., De Silva, A., Rampton, D. S. (2004). Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral aloe vera gel for active ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 19, 739–747. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.01902.x>
57. Triantafyllidi, A., Xanthos, T., Papalois, A., & Triantafillidis, J. K. (2015). Herbal and plant therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*, 28, 210–220. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25830661>
58. Langhorst, J., Wulfert, H., Lauche, R., Klose, P., Cramer, H., Dobos, G. J., & Korzenik, J. (2014). Systematic Review of Complementary and Alternative Medicine Treatments in Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of Crohn's and Colitis*, 9(1).
59. Gupta, I., Parihar, A., Malhotra, P., Gupta, S., Lüdtke, R., Safayhi, H., & Ammon, H. P. T. (2001). Effects of Gum Resin of *Boswellia serrata* in Patients with Chronic Colitis. *Planta Medica*, 67, 391–395. <http://doi.org/10.1055/s-2001-15802>
60. Krebs, S., Omer, T. N., & Omer, B. (2010). Wormwood (*Artemisia absinthium*) suppresses tumour necrosis factor alpha and accelerates healing in patients with Crohn's disease – A controlled clinical trial. *Phytomedicine*, 17, 305–309. <http://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.10.013>
61. Ben-Arye And Goldin And Wengrower D Stamper A, Kohn R, Berry E. (2002). Wheat grass juice in the treatment of active distal ulcerative colitis: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Scandinav Journal of Gastroenterology*, 37, 444-44
62. Wan, P., Chen, H., Guo, Y., & Bai, A.-P. (2014). Advances in treatment of ulcerative colitis with herbs: from bench to bedside. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20, 14099–140104. <http://doi.org/10.3748/wjg.v20.i39.14099>
63. Burstein, S. H., & Zurier, R. B. (2009). Cannabinoids, endocannabinoids, and related analogs in inflammation. *The AAPS Journal*, 11, 109–119. <http://doi.org/10.1208/s12248-009-9084-5>
64. Naftali, T., Lev, L. B., Yablecovitch, D., Yablekovitz, D., Half, E., & Konikoff, F. M. (2011). Treatment of Crohn's disease with cannabis: an observational study.

- The Israel Medical Association Journal : IMAJ*, 13, 455–458. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21910367>
65. Whiting, P. F., Wolff, R. F., Deshpande, S., Di Nisio, M., Duffy, S., Hernandez, A. V., K, W. (2015). Cannabinoids for Medical Use. *JAMA*, 313), 2456. <http://doi.org/10.1001/jama.2015.6358>
  66. Tang, T., Targan, S. R., Li, Z.-S., Xu, C., Byers, V. S., & Sandborn, W. J. (2011). Randomised clinical trial: herbal extract HMPL-004 in active ulcerative colitis - a double-blind comparison with sustained release mesalazine. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 33, 194–202. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04515.x>
  67. Sandborn, W. J., Targan, S. R., Byers, V. S., Rutty, D. A., Mu, H., Zhang, X., & Tang, T. (2013). Andrographis paniculata Extract (HMPL-004) for Active Ulcerative Colitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 108, 90–98. <http://doi.org/10.1038/ajg.2012.340>
  68. Ke, F., Yadav, P. K., & Ju, L. Z. (2012). Herbal medicine in the treatment of ulcerative colitis. *Saudi Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association*, 18, 3–10. <http://doi.org/10.4103/1319-3767.91726>
  69. Ng, S. C., Lam, Y. T., Tsoi, K. K. F., Chan, F. K. L., Sung, J. J. Y., & Wu, J. C. Y. (2013). Systematic review: The efficacy of herbal therapy in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 38, 854–863. <http://doi.org/10.1111/apt.12464>
  70. Kwon, H.-S., Oh, S.-M., & Kim, J.-K. (2007). Glabridin, a functional compound of liquorice, attenuates colonic inflammation in mice with dextran sulphate sodium-induced colitis. *Clinical & Experimental Immunology*, 151, 165–173. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2007.03539.x>
  71. Triantafyllidis, J. K., Triantafyllidi, A., Vagianos, C., & Papalois, A. (n.d.). Favorable results from the use of herbal and plant products in inflammatory bowel disease: evidence from experimental animal studies. *Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*, 29, 268–281. <http://doi.org/10.20524/aog.2016.0059>
  72. Zhao, H.-M., Huang, X.-Y., Zhou, F., Tong, W.-T., Wan, P.-T., Huang, M.-F., Liu, D.-Y. (2013). Si Shen Wan Inhibits mRNA Expression of Apoptosis-Related Molecules in p38 MAPK Signal Pathway in Mice with Colitis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, 2013, 432097. <http://doi.org/10.1155/2013/432097>

## Anexos

### Anexo 1. Propostas terapêuticas em Portugal

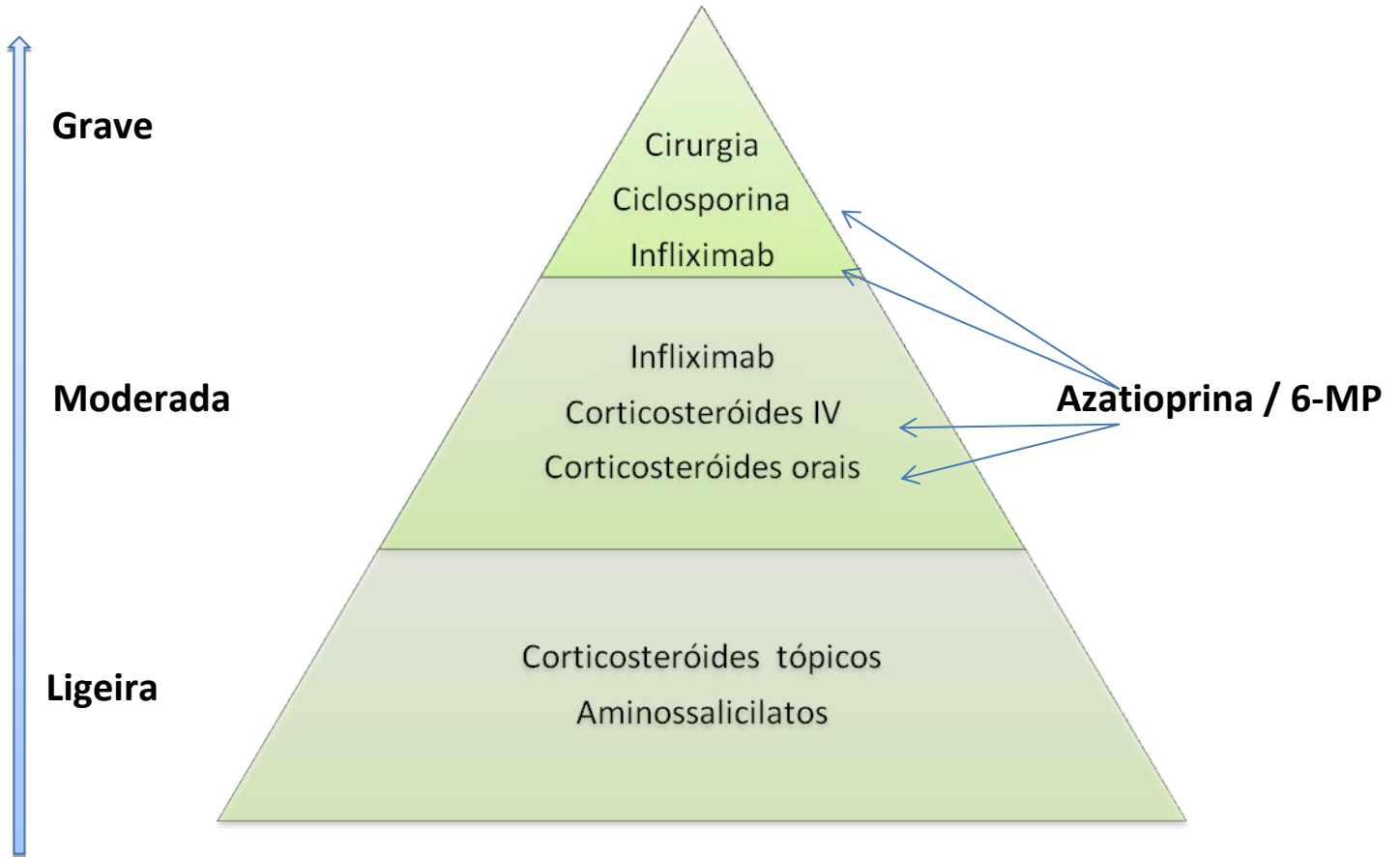
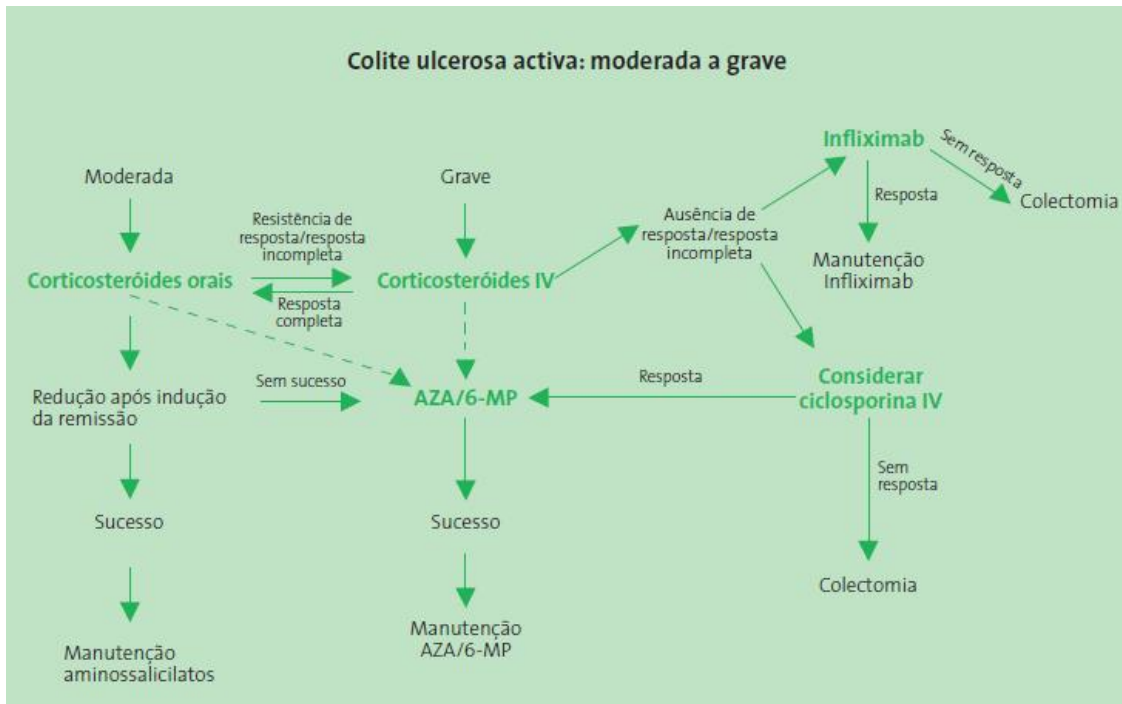
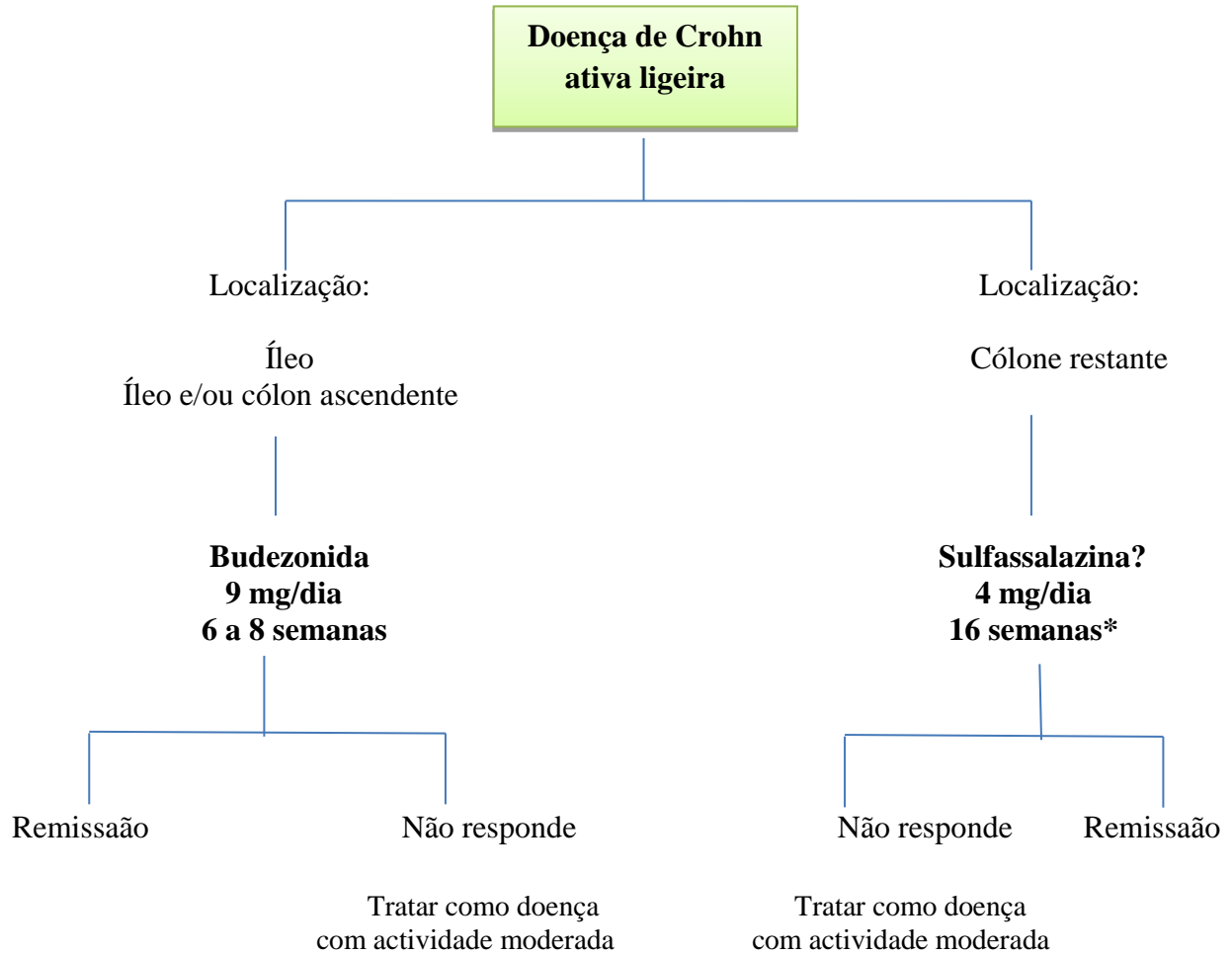


Figura 1. Pirâmide terapêutica na CU ativa [30]

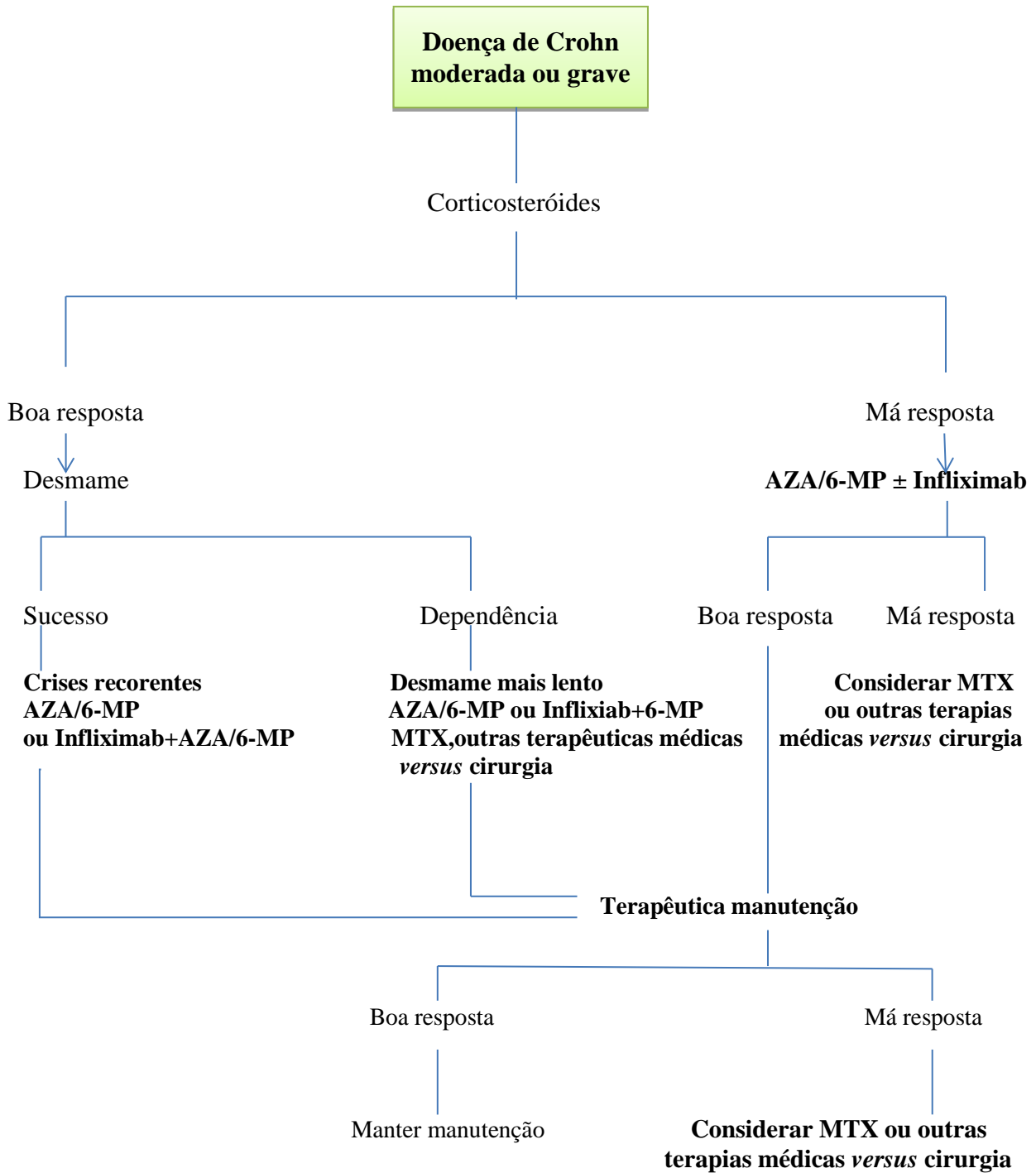


**Figura 2.** Terapêutica de CU ativa moderada a grave.[30]



\*Se se aceitar que um terço dos doentes vai apresentar toxicidade

**Figura 3:** Terapêutica da DC com actividade ligeira.[30]



**Figura 4.** Terapêutica de DC moderada a grave.[30]