

RETocolite ULCERATIVA IDIOPÁTICA E O TRATAMENTO COM ÁCIDO 5-AMINOSALICÍLICO

IDIOPATHIC ULCERATIVE RECTOCOLITIS AND THE TREATMENT WITH 5- AMINOSALICYLIC ACID

MARJORIE SUELLEN GOUVEIA. Farmacêutica, Pós-Graduada em Farmacologia Clínica da UNINGÁ.

FERNANDA OTOBONE JACQUES. Farmacêutica, Docente Mestre Ciências Farmacêuticas do Curso de Farmácia da Faculdade INGÁ.

Endereço para correspondência: Fernanda Otobone Jacques. Rua Assaí, 565 - Jardim Novo Horizonte. CEP: 87005-110. Maringá- Paraná, Brasil. fernanda@jacques.com.br

RESUMO

A retocolite ulcerativa idiopática é um distúrbio inflamatório crônico, caracterizada por inflamação e ulceração das camadas mais superficiais do intestino, podendo acometer parte ou todo o cólon e exibir manifestações extra-intestinais, com complicações mais sérias, como o megacólon tóxico e câncer colorretal. É caracterizada por diarreia mucóide sanguinolenta, com remissões e agudizações por períodos variados. Apesar do tratamento ainda encontrar-se restrito devido à patogênese obscura, a intervenção terapêutica concentra-se, principalmente, no combate às consequências da amplificação das cascatas imunológicas e inflamatórias e às repercussões sistêmicas destas, tendo como tratamentos já consagrados, os aminossalicilatos e os glicocorticóides. O ácido 5-aminosalicílico vem sendo utilizado desde 1930 nas doenças intestinais inflamatórias justamente pela sua ação antiinflamatória local, apesar de seu mecanismo não ser totalmente elucidado. Apresenta vários compostos por ser inativado com o pH do estômago, quando administrado sozinho, sendo questionado qual apresentação é a melhor para atingir o objetivo da manutenção da remissão. Conclui-se que a seleção do composto de 5-ASA deve ser feita fundamentalmente tendo em conta o sítio em que se localiza a doença e a resposta individual de cada paciente ao tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: Retocolite ulcerativa; Tratamento; Ácido 5-aminosalicílico.

ABSTRACT

The ulcerative rectocolitis is a chronic inflammatory disturbance, is characterized by inflammation and ulceration of the intestine most superficial layers, can attack part or the whole colon and to exhibit extra-intestinal manifestations, with more serious complications, as the toxic megacolon and colorectal cancer. It is characterized by sanguinary mucoide diarrhea, with remission and exacerbation for varied periods. In spite of the treatment still is restricted, due to obscure patogenesis, the therapeutic intervention concentrate, mainly, in the combat to the immunological and inflammatory cascades amplification consequences and the systemic repercussions of it, and the treatments already consecrated, the aminosalicylates and the glucocorticoids. The acid 5-aminosalicylic has been used since 1930 in the inflammatory intestinal diseases just for its local anti-inflammatory action, in spite of its mechanism isn't totally elucidated. It presents several compounds by being inactivated with the stomach pH, when administered alone, being questioned which presentation is the best to reach the

remission maintenance objective. This concludes that the selection of the 5-ASA compounds should be done fundamentally realizing the site where the disease is located and the individual answer of each patient to the treatment.

KEYWORDS: Ulcerative rectocolitis; Treatment; 5-aminosalicylic acid.

INTRODUÇÃO

A retocolite ulcerativa idiopática (RCUI) é um distúrbio inflamatório crônico, de etiologia desconhecida, que afeta o trato intestinal. Pode surgir em qualquer idade, mas, em geral, começa entre os 15 e os 30 anos, é caracterizada por inflamação e ulceração da camada mais superficial do cólon. Os sintomas incluem diarreia crônica com ou sem sangramento retal e frequentemente dor abdominal. Apresenta padrão de exacerbações e remissões com a possibilidade de complicações locais e sistêmicas sérias, como por exemplo, o câncer colorretal. A perda de sangue e líquidos evolui rapidamente para anemia, desidratação e depleção eletrolítica. Ocasionalmente, a hemorragia maciça chega a ameaçar a vida. Uma complicação, particularmente perigosa, é o megacólon tóxico, que se caracteriza por dilatação extrema do cólon apresentando alto risco de perfuração do cólon podendo levar o paciente a morte.

Além das alterações ocorridas no intestino grosso, podem surgir manifestações extra-intestinais, sendo exibidas antes dos sintomas intestinais, concomitantes ou posteriormente, podendo ou não ter relação com a atividade da doença intestinal. As manifestações articulares ou osteomusculares são mais frequentes e estão associadas ao maior envolvimento colônico. Há também incidência de manifestações dermatológicas, como a psoríase, o eritema nodoso e pioderma gangrenoso.

Por se tratar de uma doença crônica com patogenia ainda desconhecida, o tratamento é difícil e a cura ainda é inexistente, mas o surgimento de novas drogas biológicas acena para a redução da morbidade da doença inflamatória intestinal por intermédio do controle de células e de mediadores imunológicos envolvidos na inflamação, impedindo a sua perpetuação. A terapia com aminossalicilatos na RCUI permanece uma estratégia de origem para a indução e manutenção da remissão para a doença moderada. E com a manutenção da remissão da doença, melhora significativamente a qualidade de vida dos pacientes com a doença crônica destacada.

Retocolite Ulcerativa Idiopática: Manifestações Clínicas

A RCUI é uma doença inflamatória crônica idiopática que acomete principalmente o cólon, caracterizando-se por inflamação e ulceração das camadas mais superficiais, afetando apenas a mucosa e submucosa, exceto nos casos mais graves. A doença geralmente tem início no reto, podendo estender-se cranialmente, sempre em continuidade, sem áreas de mucosa normais entre as porções afetadas; comprometendo parte ou todo o cólon; não havendo granulomas bem formados, por isso é conhecida como doença não granulomatosa. A RCUI, pode exibir manifestações inflamatórias extra-intestinais, observadas em cerca de 35% dos pacientes. Nestes casos, pode passar a ser um distúrbio sistêmico associado geralmente à poliartrite migratória, sacroileíte, espondilite anquilosante, uveíte, pode apresentar envolvimento hepático e lesões cutâneas. É importante observar que algumas dessas manifestações podem inclusive preceder as manifestações digestivas da doença (HANAUER, 2004; FIGUEIREDO *et al.*, 2004; ELIA *et al.*, 2007).

Dentre as manifestações extra-intestinais da RCUI a artrite é observada em 25% dos pacientes, a inflamação ocular, principalmente uveíte, bem como as lesões cutâneas, se

manifestam em cerca de 10%. Dentre as lesões cutâneas, as mais comuns são eritema nodoso e pioderma gangrenoso, sendo este último um distúrbio não-infeccioso sério caracterizado por úlceras necróticas profundas e purulentas na pele. A doença hepática ocorre em 3% dos pacientes, sendo mais comum a pericolangite e o fígado gorduroso. A colangite esclerosante e carcinoma dos ductos biliares também estão associados com a RCUI. Os fenômenos tromboembólicos, principalmente tromboes venosas profundas das extremidades inferiores, parecem ocorrer em 6% dos pacientes com a doença (RUBIN, 2006).

A RCUI apresenta-se como um distúrbio recorrente caracterizado por episódios de diarreia mucóide sanguinolenta que pode persistir por dias, semanas ou meses, cedendo depois e só recorrendo após um intervalo assintomático de meses a anos. Muitos pacientes permanecem em remissão por longos períodos, no entanto, a probabilidade de ausência de recidiva por dois anos é de apenas 20%, sendo que as recidivas ocorrem geralmente na mesma região do cólon das outras agudizações. Há casos, mais raros, em que o primeiro episódio é também o último. No outro extremo, há casos em que o episódio inicial pode ser mais grave acarretando um sangramento e desequilíbrio hidroeletrólítico, constituindo uma emergência médica. Na maioria dos pacientes, a diarreia sanguinolenta contendo raias de muco, acompanhada de dor abdominal, geralmente aliviada por defecação, é a primeira manifestação da doença; enquanto um pequeno número de pacientes sofre de constipação, devido à ruptura da peristalse normal (BENETTON *et al.*, 2007; COTRAN *et al.*, 1999; BRASIL, 2002).

O megacólon tóxico é a complicação mais sombria da doença, sendo potencialmente letal. Caracteriza-se por uma dilatação não obstrutiva aguda do cólon podendo ser total ou parcial associada à toxicidade sistêmica. Os critérios diagnósticos de megacólon tóxico incluem, para além da distensão cólica evidente na radiografia simples do abdômen, pelo menos 3 de 4 condições: temperatura superior a 38,5°C, frequência cardíaca acima de 120 batimentos por minuto, leucocitose neutrofílica maior que 10,5x10⁹/L e anemia com hemoglobina inferior a 60% do valor normal. Deverá ainda estar presente uma das seguintes alterações: desidratação, perturbação do estado de consciência, distúrbio eletrólítico e/ou hipotensão. O megacólon tóxico é explicado por muitas teorias, uma das quais é a da destruição do plexo nervoso mioentérico e da muscular própria, manifestando-se clinicamente por íleo paralítico associado a quadro séptico e resultando em taxas elevadas de mortalidade. Tem-se sugerido como desencadeadores do megacólon tóxico o uso de corticosteróides e a citomegalovirose. A associação de doença gastrointestinal com citomegalovirus é causa comum de emergência cirúrgica abdominal em pacientes imunocomprometidos (IOSHII *et al.*, 2002).

A gravidade da RCUI é melhor avaliada pela intensidade dos sintomas e pode ser classificada pelos critérios estabelecidos por Truelove e Witts. As agudizações são classificadas em três categorias: Leve: menos de 3 evacuações por dia, com ou sem sangue, sem comprometimento sistêmico. Moderada: mais de 4 evacuações por dia com mínimo comprometimento sistêmico. Grave: mais de 6 evacuações por dia, com sangue e com evidências de comprometimentos sistêmicos, tais como febre, taquicardia, anemia, leucocitose neutrofílica, desidratação entre outras (BRASIL, 2002).

Os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer colorretal são: tempo e gravidade da doença, história familiar para câncer colorretal e presença de displasia (SILVA & SEIXAS, 2008). As pessoas com RCUI de longa duração correm um risco mais alto de câncer colorretal que a população geral. Esse risco está relacionado à extensão do acometimento colorretal e à duração da doença inflamatória. Nos pacientes com doença inflamatória limitada ao reto, o câncer colorretal já não é mais comum que na população geral. Nos Estados Unidos constatou-se uma incidência de câncer colorretal na variação de 5 a 10% para cada década de pancolite (RUBIN, 2006). Uma meta-análise recente estimou a taxa de incidência de colite associada ao câncer de 7 em 1000 pessoas-ano e 12 em 1000 pessoas-ano na segunda e terceira década de RCUI, respectivamente (IKEDA, 2007).

Segundo Silva e Seixas (2008), a presença de pancolite é importante na evolução e progressão da RCUI, enquanto que a idade não interfere na extensão da doença. Pancolite com a presença

de pseudopólipos e nodularidade aumentam significativamente o risco de displasia e de câncer coloretal em portador de RCUI. A pesquisa de displasia na recólite é muito importante e deverá ser procurada, sempre que possível, em doença inativa, pois o epitélio em reparação pode ser confundido com o displásico. No entanto, a incidência de câncer coloretal na RCUI vem diminuindo, provavelmente devido ao melhor aproveitamento do arsenal terapêutico.

Etiologia e Patogenia da Retocolite Ulcerativa Idiopática

A causa da RCUI não é totalmente conhecida, havendo várias propostas de explicação focando a atenção em três teorias principais: susceptibilidade genética; agentes infecciosos aliados a desencadeantes ambientais como o estresse, e distúrbios da regulação imune, onde alteração da resposta imunológica faz com que os anticorpos do próprio organismo ataquem o intestino (GLICKMAN, 1998; BALDIN, 2005). No entanto, parece que todas as teorias estão implicadas sendo que nenhum fator isolado é o causal. Preconiza-se que indivíduos com predisposição genética ao interagirem com fatores ambientais, prováveis gatilhos da doença, desencadeiem uma resposta imunológica descontrolada originando um processo inflamatório crônico intestinal (KANDICE, 2002; ZALTMAN, 2007).

Dessa forma, a interação de fatores é o que possivelmente leva a uma ativação do sistema imune e não imune do intestino, com a produção de múltiplas substâncias (anticorpos, fatores de crescimento, neuropeptídeos, enzimas proteolíticas, eicosanóides e metabólitos reativos do oxigênio e nitrogênio) que iniciariam e manteriam a lesão inflamatória tecidual na parede intestinal (CAMPOS, 2002; ELIA *et al.*, 2007).

O dessaranojo da barreira da mucosa e a contínua exposição do lúmen a antígenos bacterianos perpetuam a cascata inflamatória. A função da barreira colônica, separando o lúmen intestinal de suas células, com muco formado por glicoproteínas, é o principal meio pelo qual a mucosa colônica é preservada do ataque antigênico e está diretamente envolvida na etiopatogenia das doenças inflamatórias intestinais. Após a ativação de células imunes ocorre a produção de mediadores de inflamação não-específicos, como outras citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento, assim como metabólitos do ácido araquidônico (prostaglandinas e leucotrienos) e espécies reativas do oxigênio. Esses mediadores intensificam o processo inflamatório e a destruição tecidual, o que resulta nas manifestações clínicas da doença, salientando que o recrutamento adicional de leucócitos do espaço vascular para os sítios da doença é importante para a continuidade do processo inflamatório (BENETTON *et al.*, 2007).

A causa da perda do equilíbrio do intestino, entre os fatores que ativam o sistema imune do hospedeiro, mantém a integridade da mucosa e sub-regulam a inflamação, permanece inexplicada. Apesar de pesquisas revelarem muitos paralelos, a doença é designada idiopática (COTRAN, *et al.*, 1999). As tentativas de implicar um agente viral ou bacteriano produziram resultados inconsistentes, estudos familiares disponíveis não sugerem modalidade de transmissão genética e os estudos da distribuição HLA (Sistema Antígeno Leucocitário Humano) nos pacientes com RCUI não demonstram um padrão consistente. A possibilidade de uma resposta imune anormal poder desempenhar algum papel na patogenia foi estudada. Entretanto, as anormalidades encontradas não são vistas exclusivamente nos pacientes com RCUI, indicando que essas alterações também não são um pré-requisito para o surgimento da doença. Portanto, é possível que as características imunes sejam o resultado, e não a causa, do dano mucoso (RUBIN, 2006; BENETTON *et al.*, 2007; ELIA *et al.*, 2007).

Morfologia

De acordo com Rubin (2006), são três os aspectos patológicos principais que caracterizam a RCUI e a diferencia de outras condições inflamatórias. Um dos aspectos é que a RCUI é uma doença difusa, estendendo-se desde a parte mais distal do reto por uma

distância variável no sentido proximal. A preservação do reto ou o acometimento apenas do lado direito do cólon são eventos raros e sugerem a possibilidade de outro distúrbio inflamatório. Outro aspecto é que o processo inflamatório da RCUI se limita ao cólon e reto, acometendo o intestino delgado, o estômago e o esôfago apenas raramente. Quando o ceco é afetado, a doença termina ao nível da válvula ileocecal, e ocasionalmente é observada uma pequena inflamação do íleo adjacente, conhecida como ileíte. A RCUI é essencialmente uma doença mucosa, caracterizando o terceiro aspecto importante. O acometimento das camadas mais profundas é incomum, ocorrendo apenas nos casos fulminantes, geralmente associados com o megacólon tóxico.



Figura 1. Anatomia do intestino grosso e visão típica do câncer no exame de colonoscopia. Fonte: GOOGLE, online, 2009.

Os pacientes podem ser classificados como tendo a doença limitada ao reto (proctite); proctossigmoidite, quando o processo inflamatório se estende na direção da flexura esplênica, ou afeta até a porção média do sigmóide; colite esquerda, quando há envolvimento do cólon descendente até o reto; e envolvimento de porções proximais à flexura esplênica, atingindo todo o cólon é denominado pancolite, caracterizando os casos mais intensos (BRASIL, 2002). Segundo Baldin (2005), os locais mais comumente afetados são o reto e o cólon sigmóide em 30% dos casos; o reto, o cólon sigmóide e o cólon descendente, em 40%; e todo o cólon, em 30%.

Na colite precoce, ou seja, no início da evolução da doença, a superfície mucosa parece cruenta, vermelha e granular. É coberta frequentemente com um exsudato amarelado e sangra facilmente. Podem aparecer pequenas erosões ou úlceras superficiais, que coalescem ocasionalmente formando áreas irregulares, rasas e ulceradas que parecem circundar ilhas de mucosa intacta (RUBIN, 2006)

A microbiota intestinal exhibe alterações quantitativas e qualitativas. A permeabilidade intestinal está aumentada e a integridade da barreira mucosa prejudicada, tendo como resultado final a maior passagem de elementos antigênicos da luz intestinal para a intimidade da mucosa. Finalmente, a maneira como os antígenos são trabalhados na lâmina própria da mucosa intestinal está comprometida, havendo uma resposta imunológica que aponta para a amplificação e exagero da resposta inflamatória em vez da supressão que seria o normal (DAMIÃO *et al.*, 2001).

Com agudização recorrente da inflamação, podem surgir características macroscópicas de cronicidade. Fibrose e retração longitudinal resultam em encurtamento do cólon e as saculações são perdidas retificando seus contornos. Focos de mucosa regenerativa e inflamada circundados por áreas ulceradas, apresentando aspecto polipóide e fazendo protrusão para a luz intestinal são denominados pseudopólipos inflamatórios (GLICKMAN, 1998).

A destruição tecidual é acompanhada por manifestações de reparo tecidual e o tecido de granulação surge nas áreas desnudadas. Microscopicamente, as criptas colorretais podem aparecer tortuosas, ramificadas e encurtadas conforme o avanço da doença e a mucosa pode

ficar difusamente atrófica. O espectro de alterações epiteliais pode indicar displasia e progressão para carcinoma franco. Atipia nuclear e perda da diferenciação citoplasmática podem estar presentes na mucosa colônica inflamada ou não-inflamada (RUBIN, 2006).

Epidemiologia da Retocolite Ulcerativa Idiopática

A RCUI tem uma distribuição global, sendo que sua incidência aumentou nas últimas décadas. A prevalência da doença intestinal inflamatória rapidamente aumentou nos países industrializados na segunda metade do século XX, tendendo a se estabilizar (ZALTMAN, 2007). Segundo Elia *et al.*(2007), o aumento da incidência das doenças intestinais inflamatórias tem sido associado com maior grau de industrialização das regiões estudadas e à ocidentalização no estilo de vida, incluindo hábitos alimentares e estilo de vida. De acordo com Ikeda (2007), a prevalência aumentada nas últimas décadas se deve não só a mudanças nos hábitos de vida, mas principalmente se deve ao fato de que pacientes com doença inflamatória intestinal sobrevivem mais tempo do que antes, devido à evolução dos tratamentos.

A prevalência e a incidência da doença intestinal inflamatória variam amplamente e dependem de múltiplos fatores, incluindo etnia e localização geográfica (GLICKMAN, 1998). São relativamente frequentes, acometendo pessoas de diferentes classes socioeconômicas, idade, sexo e nacionalidade, afetando aproximadamente 1,4 milhões de pessoas nos Estados Unidos; 2,2 milhões na Europa e cerca de 150 mil pessoas, 0,5% da população canadense. Os Estados Unidos da América, Itália, Escandinávia e norte da Europa são considerados países de alta incidência; sul da Europa, África do Sul, Austrália e Nova Zelândia, países de incidência intermediária, e finalmente Ásia e América do Sul, de baixa incidência. (SOUZA *et al.*, 2008).

A doença geralmente começa no início da vida adulta, com uma incidência máxima na terceira década da vida. Entretanto, pode ocorrer também na segunda infância e na velhice (RUBIN, 2006). Para Kandice (2002), a retocolite parece incidir igualmente em homens e mulheres, com distribuição bimodal típica, entre 15 e 25 ou entre 55 e 65 anos de idade. Para Damião e Vasconcelos (2001), a retocolite ulcerativa idiopática ocorre mais entre os brancos e judeus. Prevalece, ainda, em moradores de áreas urbanas, pessoas de classes econômicas mais altas, fumantes e parentes de primeiro grau de indivíduos acometidos (SOUZA *et al.*, 2008).

Assim como no câncer de cólon, os indivíduos de baixo risco para a doença, quando emigram para regiões de maior prevalência, passam a apresentar um risco maior de desenvolvê-la, sugerindo o envolvimento de fatores ambientais (BENETTON *et al.*, 2007). De fato, a doença intestinal inflamatória é mais comum entre judeus e asiáticos que vivem nos Estados Unidos da América e Inglaterra, do que naqueles que vivem em Israel e na Ásia. O estresse, tanto na sua forma exteroceptiva, como conflitos e traumas emocionais, perda de entes queridos, como na forma interoceptiva, como infecções intestinais e uso de antiinflamatórios não esteróides, pode agir como fator desencadeante da doença intestinal inflamatória (DAMIÃO *et al.*, 2007).

No Brasil são poucos os estudos epidemiológicos que permitem conhecer a incidência e a prevalência das doenças intestinais inflamatórias. No entanto, essas enfermidades não são tão raras como se acreditava há alguns anos (ELIA *et al.*, 2007). A determinação da incidência e da prevalência das doenças intestinais inflamatórias no Brasil, como em todos os países em desenvolvimento, é difícil em função das deficiências dos sistemas de registro de dados, bem como da impossibilidade do acesso às informações de fora do sistema público de saúde. Assim sendo, não se dispõe de informações precisas sobre todos os novos casos dessas doenças, nem sobre as dimensões da própria população de referência (SOUZA *et al.*, 2002). Apesar de se desconhecer a real incidência da DII no Brasil, sabe-se que ela é maior nas regiões sul e sudeste, provavelmente devido ao estresse, ingestão de alimentos

industrializados contendo grande variedade de xenobióticos, como conservantes e aditivos (DAMIÃO & VASCONCELOS, 2001).

Tratamento com o Ácido 5-Aminosalicílico

A abordagem farmacológica do tratamento da doença inflamatória intestinal é complexa devido ao desconhecimento da natureza dos agentes responsáveis, à natureza crônica e variável da inflamação e à necessidade de incorporar variações na farmacocinética dos medicamentos relacionados com as características dos pacientes como composição genética, idade e gravidade da doença. O tratamento pode ter vários objetivos, como alívio dos sintomas, indução da remissão, prevenção de recidivas, cicatrização de fístulas e evitar cirurgias de urgência. É importante observar que nenhum fármaco isoladamente é eficaz para todos esses objetivos (GILMAN *et al.*, 2005).

Como a amplificação da resposta inflamatória é mais importante na fisiopatologia da lesão do tecido intestinal e alterações histológicas na doença intestinal inflamatória do que o próprio evento inicial, a eficácia terapêutica das drogas é modular a produção de mediadores inflamatórios; assim, embora o evento inicial permaneça desconhecido, acredita-se que a terapêutica pode ocorrer por meios farmacológicos na modulação de mediadores inflamatórios (CAMPOS, 2002).

O tratamento clínico da RCUI é determinado pelos locais acometidos e pela intensidade da inflamação. Os compostos com base no ácido 5-aminossalicilato (5-ASA) constituem o esteio para o tratamento dos pacientes com RCUI de ligeira a moderada, com índice de respostas na faixa de 60-80%. O fármaco desempenha um papel útil na prevenção de recidivas, uma vez obtida a remissão, não tendo valor em pacientes com colite grave (RUBIN, 2006).

A substância original da classe de agentes 5-aminossalicilatos, a sulfassalazina, está entre os fármacos mais antigos utilizados para a doença inflamatória intestinal (GILMAN *et al.*, 2005). Segundo Kanenguiser *et al.* (2003), a sulfassalazina foi introduzida em 1930, sendo descoberta posteriormente à união de duas moléculas, a mesalazina e a sulfapiridina, que pela sua ação antiinflamatória passou a ser utilizada na doença inflamatória intestinal.

O componente 5-ASA (Figura 2) é atualmente aceito como a principal molécula dos compostos aminossalicilatos com atividade terapêutica (GILMAN *et al.*, 2005).



Figura 2. Molécula do ácido 5-aminosalicílico. Fonte: HANAUER, 2004

O mecanismo de ação exato dos aminossalicilatos na doença inflamatória intestinal ainda não é determinado e, no momento, existem numerosos efeitos potenciais, tornando a classe de agentes pluripotentes a partir do ponto de vista de um antiinflamatório. Estes incluem a inibição da ciclo-oxigenase, lipoxigenase, fator de ativação plaquetária, interleucina-1, fator nuclear, fator de ativação de necrose tumoral, células B e produção de radical oxigênio e um “scavenger” de espécies reativas de oxigênio (HANAUER, 2004). E ainda de acordo com Benetton *et al.* (2007), o 5-ASA tem como um de seus efeitos a sua atividade antioxidante.

Segundo Kanenguiser *et al.* (2003), é provável que o 5-ASA tenha efeito sobre distintos sistemas: a síntese de prostaglandinas e leucotrienos, inibição da mobilização de leucócitos para a mucosa intestinal e ação antioxidante, atuando tanto como sequestradores de radicais livres como inibidores de sua produção; tudo isso favoreceria a reparação tecidual.

O 5-ASA é amplamente usado no tratamento da RCUI para suprimir a inflamação colônica. Recentes relatos clínicos têm sugerido que o tratamento da RCUI com 5-ASA pode reduzir a incidência de colite associada a cancro. Embora estes relatórios sugiram que o tratamento de pacientes com RCUI com 5-ASA seja útil na prevenção de colite associada a cancro, os efeitos químicos preventivos precisos ainda não foram elucidados. Portanto, é importante considerar que o efeito químico preventivo do 5-ASA e os mecanismos subjacentes à quimioprevenção da colite associada a cancro por 5-ASA foram investigados utilizando modelos animais. Estudos revelaram que o número de neoplasias no cólon provenientes de camundongos tratados com 5-ASA foi significativamente menor do que no cólon dos animais controle; além disso, o tamanho das neoplasias no cólon dos ratos tratados com 5-ASA foi menor do que no cólon dos ratos controle. Segundo Suarez *et al.* (2007), os adultos com doença intestinal inflamatória, tratados com 5-ASA, tem um risco de 30% a 50% menor de desenvolver câncer coloretal, porque seu papel ativo na terapia de manutenção da doença não é apenas seu pequeno efeito antiinflamatório, mas também sua possível função anti-carcinogênica. Resultados sugerem que o 5-ASA pode reduzir células tumorais, mas não a proliferação de células epiteliais normais, apesar de serem necessárias outras investigações para esclarecer os mecanismos detalhados. (IKEDA, 2007).

A mesalazina (ácido 5-aminosalicílico, 5-ASA, mesalamina nos Estados Unidos) é um salicilato utilizado pelos seus efeitos locais no tratamento da doença intestinal inflamatória (GILMAN *et al.*, 2005). O ácido 5-aminosalicílico administrado sozinho por via oral é inativo, sendo afetado pelo pH ácido do estômago, não chegando ao intestino, que é o sítio de ação. É por isso que se têm desenvolvido diferentes compostos de 5-ASA tendo duas alternativas, farmacológica e farmacêutica. (KANENGUISER; *et al.*, 2003).

Dentre as alternativas farmacológicas têm-se a conjugação do 5-ASA. Estas incluem sulfassalazina, olsalazina, e recentemente, balsalazida. Enquanto que as alternativas farmacêuticas, com o intuito de melhorar a farmacocinética, incluem formulações pH-liberadas (Asacol, Salofalk e Claversal) e uma formulação de liberação prolongada (Pentasa). Além da rota oral, mesalazina pode ser administrada diretamente no reto ou cólon através de supositórios, enemas ou preparações de espumas (HANAUER, 2004).

Segundo Kanenguiser *et al.*, (2003), o desenvolvimento de novas apresentações do ácido 5-aminosalicílico foi incitado pelo fato de a maioria dos efeitos colaterais da sulfassalazina estarem relacionados com o componente sulfapiridina, relativamente inativo. Devido à sulfapiridina ser altamente lipossolúvel é rapidamente absorvida no cólon, sofrendo amplo metabolismo hepático, incluindo acetilação e hidroxilação, seguidas por conjugação com ácido glicurônico e excreção na urina. O fenótipo de acetilação do paciente determina os níveis plasmáticos da sulfapiridina e a probabilidade de efeitos colaterais. Esses são comuns, sendo descritos em 10-45% dos pacientes com RCUI. Os efeitos consistem em febre e mal-estar, náuseas, vômitos, cefaléias, desconforto epigástrico e diarreia. Também pode ocorrer anemia megaloblástica e baixa contagem de espermatozóides. Quanto às reações alérgicas, já não relacionadas com os níveis plasmáticos, podem incluir artralgia, hemólise, agranulocitose, trombocitopenia, aplasia eritrocitária e várias manifestações cutâneas como exantema, urticária e pigmentação azulada. As mais graves, porém raras, são necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pancreatite, pneumonia eosinofílica, broncoespasmo, alveolite fibrosante, lúpus medicamentoso e neurotoxicidade (GILMAN *et al.*, 2005).

Geralmente as apresentações de mesalazina são bem toleradas e seus efeitos colaterais são pouco frequentes e desprezíveis (KOROLKOVAS, 2008). A curto prazo o ácido 5-aminosalicílico pode causar náuseas e vômitos. Os efeitos mais comuns são cefaléia, dispepsia e erupções cutâneas (CAMPOS, 2002). A nefrotoxicidade é a possibilidade mais

grave, a longo prazo, mas ainda é difícil distinguir se esse efeito está associado à droga ou à enfermidade. Numerosos estudos cruzados demonstraram que os compostos de 5-ASA têm um potencial dez vezes menor que a sulfassalazina em causar reações alérgicas ou problemas de tolerância. Não se tem associado problemas de fertilidade com o uso de mesalazina (KANENGUISER *et al.*, 2003).

Uma recente meta-análise de estudos farmacocinéticos de todos os compostos de mesalamina mostrou mais semelhanças que diferenças na disponibilidade sistêmica e excreção renal dos agentes terapêuticos (MARTÍN, 2005). Segundo Hanauer (2004), a meta-análise demonstrou que todos os compostos resultaram-se comparáveis quanto à absorção sistêmica do total de 5-ASA baseada na farmacocinética plasmática, 24-96 horas excreção urinária total de 5-ASA e excreção fecal de 5-ASA. Devido à ausência de índices padrões na RCUI há um impedimento na obtenção de dados consistentes com respeito à eficácia do tratamento e dificulta as comparações entre estudos clínicos. Apesar desses e outros fatores comuns que devem considerar-se na interpretação dos estudos, os dados obtidos nas análises possibilitaram uma série de conclusões, como a confirmação da efetividade das novas preparações de 5-ASA na manutenção da remissão (SUTHERLAND & McDONALD, 2008).

Outra controvérsia contínua pertence à dose de aminossalicilato na doença ativa e manutenção. A vantagem clara dessas formulações na doença ativa é a dose resposta sem toxicidade quanto à dose relacionada. Logo, deveriam ser avaliadas formulações individuais para a dose-resposta em subgrupos de pacientes de acordo com o local da doença e severidade. Igualmente, terapias de manutenção deveriam ser avaliadas com o local da doença (HANAUER, 2004).

Um recente estudo revelou que doses superiores a 3g por dia de mesalamina não mostraram melhores resultados que as doses habituais de 4,8g diárias na enfermidade ativa (MARTÍN, 2005).

Em ensaios de manutenção, a dose-resposta de aminossalicilatos tem sido pouco avaliada. No único estudo de dose variando para mesalazina não houve dose-resposta entre 800mg e 1,6g por dia na prevenção da recaída com Asacol. Contudo, em um estudo comparando Pentasa, 3g e 1,5g por dia, houve quase uma tendência estatisticamente significativa em favor da dose maior. Nenhum desses ensaios avaliou a dose-resposta para os pacientes que necessitassem de doses mais elevadas de mesalazina para alcançar remissão. Embora a dose-resposta oral permaneça não comprovada, há dados suficientes para demonstrar segurança em longo prazo com doses de mesalazina de até 5g diariamente (HANAUER, 2004).

Com formulações retais, não há nenhuma dose-resposta em doses superiores a 1g retal por dia, embora exista a opção para combinar a terapia oral e tópica. Em relação à doença distal, a frequência de dose é mais relevante que o ensaio da dose como um fator que contribui para a manutenção do benefício (SCHWAB & KLOTZ, 2001).

Em resumo, aminossalicilatos são efetivos como agentes de indução e manutenção da remissão da RCUI (HANAUER, 2004). Segundo Sutherland e MacDonald (2008), seria prematuro sugerir que o uso das preparações mais novas de 5-ASA na manutenção da remissão se interrompa a favor da sulfassalazina. Não obstante, as preparações mais novas de 5-ASA têm que provar ser, todavia, mais eficazes clinicamente que a sulfassalazina. Como o custo desses compostos mais novos excede o da sulfassalazina em três ou quatro vezes, essas novas formulações devem reservar-se para as pessoas que não toleram a sulfassalazina e homens com problemas de fertilidade.

Adesão ao Tratamento

A adesão ao tratamento medicamentoso nas doenças inflamatórias intestinais apresenta grande importância clínica e social, pois o baixo grau de adesão pode afetar negativamente a evolução clínica do paciente e a sua qualidade de vida, constituindo-se um

problema relevante, podendo trazer consequências pessoais e econômicas. (DEWULF *et al.*, 2006). O não cumprimento do tratamento pode ser uma preditiva importante de recaída (SUTHERLAND & McDONALD, 2008).

Pesquisas recentes demonstraram alto grau de não adesão de pacientes com DII, o que pode aumentar em até cinco vezes o risco de reativação da doença. Em estudo, houve proporção significativamente maior de pacientes em que a doença estava em remissão entre os classificados como mais aderentes. Neste grupo com retocolite, houve, também, proporção maior de casos classificados como mais aderentes dentre aqueles que utilizavam somente um medicamento (DEWULF *et al.*, 2006).

Um fator que pode estar relacionado à menor adesão é a receptividade das informações, uma vez que a gravidade da condição e a intensidade dos sintomas influenciam a receptividade das informações e, conseqüentemente, afetam a intenção de seguimento do tratamento (GLICKMAN, 1998). Adicionalmente, tem sido descrito que a não-adesão dos pacientes ao tratamento pode estar relacionada a três fatores principais: a dificuldade do médico em se comunicar com o paciente; a dificuldade do paciente em interpretar as informações sobre o uso do medicamento e; a dificuldade do paciente em se organizar para a administração do medicamento. Assim, destaca-se a importância da boa comunicação do médico e dos profissionais da saúde com o paciente, visando transformar as informações por ele recebidas em conhecimentos definidos, uma vez que a falta de conhecimento ou a existência de dúvidas parecem ser, também, fatores de menor adesão (DEWULF *et al.*, 2006).

A relação entre o grau de cumprimento e a duração da doença pode ser justificada pela consciência de se ter uma doença crônica. Isso envolve uma mudança gradual de estratégias, prevenção e aceitação, e alguns anos são necessários para atingir esta meta. Assim, nas fases iniciais, os pacientes são propensos a obedecer cuidadosamente às prescrições médicas apenas durante as recidivas, tornando-se menos atentos durante as remissões. Apenas recorrentes ou graves agudizações parecem capazes de confirmar a verdadeira cronicidade da doença e a necessidade da terapêutica (NIGRO *et al.*, 2001).

REFLEXÕES

Como a fisiopatologia da RCUI ainda não foi completamente elucidada, ainda existe um grande espaço para futuros tratamentos nessa área. À medida que mais informações surgem a respeito do assunto, novas formas de controlar ou eliminar a doença são testadas. O arsenal terapêutico das enfermidades inflamatórias intestinais tem melhorado nos últimos anos, surgindo novas drogas e aperfeiçoado as existentes em relação a aplicações e dosagens. Isto abre novas perspectivas quanto ao tratamento de um transtorno tão complexo como a RCUI, estando calculadas as esperanças para alcançar medicamentos de uso oral com efeitos colaterais mínimos.

Apesar da patogênese ainda não totalmente esclarecida da RCUI, os tratamentos disponíveis tem sido capazes de intervir, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Cumprindo os objetivos fundamentais do tratamento da doença intestinal inflamatória, os aminossalicilatos têm sido efetivos como agentes de indução e manutenção da remissão da RCUI. A seleção de um composto em particular deveria ser feita fundamentalmente tendo em conta o sítio em que se localiza a doença e a resposta individual de cada paciente ao tratamento.

BIBLIOGRAFIA

1. BALDIN, Rosimeri Kuhl Svoboda. **Estudo Comparativo do Diagnóstico Histopatológico Original e Padronizado nas Biópsias de DII**. 64 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2005.
2. BENETTON, C.A. *et al.* **Colite ulcerativa e Antioxidantes**. Revista de Pesquisa e Extensão em Saúde v. 3, n. 1, p.1-6, 2007.

3. BRASIL. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – Medicamentos Excepcionais. Retocolite Ulcerativa.** Diário Oficial da República do Brasil. Portaria SAS/MS n. 861 de 04 de novembro de 2002.
4. CAMPOS, F.G *et al.* **Inflammatory bowel disease. Principles of nutritional therapy.** Revista do Hospital das Clínicas. São Paulo: Faculdade de Medicina de São Paulo, v. 54 n. 4, p. 187-198, jul. / ago., 2002.
5. COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; COLLIN T. **Patologia Estrutural e Funcional.** 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p.732-737.
6. DAMIÃO, A.O.M.C.; VASCONCELOS, M.I.L. **Doença Inflamatória Intestinal.** Nutrição em Pauta. v.9, n.51, p.25-28, 2001.
7. DEWULF, N.L.S. *et al.* **Adesão ao tratamento medicamentoso de pacientes com doenças inflamatórias intestinais acompanhados no ambulatório de um hospital universitário.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. v. 44, n. 4, São Paulo, p. 576-584, out. /dez., 2006.
8. ELIA, P.P. *et al.* **Análise descritiva dos perfis social, clínico, laboratorial e antropométrico de pacientes com doenças inflamatórias intestinais, internados no hospital universitário Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro.** Arquivo de Gastroenterologia. v. 44 n. 4 Rio de Janeiro, p. 332-339, out. /dez., 2007.
9. FIGUEIREDO, A. A. *et al.* **Colite ulcerativa inespecífica em crianças e adolescentes: análise de casuística.** Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil. v.4 n.3 Recife, s.p., jul. /set., 2004.
10. GILMAN, A.G.; HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. **As bases farmacológicas da terapêutica.** 10 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2005. p.527,528,788-791.
11. GLICKMAN, R.M. **Doença Intestinal Inflamatória: colite ulcerativa e doença de Crohn.** In: FAUCI, A.S. *et al.* Harrison Medicina Interna. 14.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1998, p.1739-1752.
13. HANAUER, S.B. **Review article: aminosalicylates in inflammatory bowel disease.** Aliment Pharmacol Ther. v. 20, n. 4, p.60-65, 2004.
14. IKEDA, I. *et al.* **5-Aminosalicylic Acid Given in the Remission Stage of Colitis Suppresses Colitis - Associated Câncer in a Mouse Colitis Model.** Clinical Cancer Research. v. 13 n. 21, p. 6527-6531, nov., 2007.
15. IOSHII, S.O.; TEIXEIRA, V.; FIGUEIREDO, T.M.S. **Megacólon tóxico fatal por cytomegalovirus em paciente com retocolite ulcerativa idiopática: relato de caso e revisão de literatura.** Arquivos de Gastroenterologia. v. 39, n. 2, São Paulo, s.p., abr. /jun., 2002.
16. KANDICE, L.K. **Inflammatory bowel disease.** Clinical Cornerstone. v. 4, n. 4, p.49-60, 2002.
17. KANENGUISER, P.; GOYHENECHÉ, B.; FILINGER, E. **Aminosalicilatos: características de lãs formulaciones orales utilizadas en el tratamiento de La enfermedad inflamatória intestinal.** Latin American Journal of Pharmacy. v. 22, n. 3, p. 255-260, jul. /dic., 2003.
18. KOROLKOVAS, A.; ALBUQUERQUE, F. F.; FRANÇA, C. **Dicionário Terapêutico Guanabara.** 15 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
19. MARTÍN, J.S. **Avances en el tratamiento de la enfermedad inflamatória, Crohn y Colitis Ulcerativa.** Sociedad de Gastroenterología Del Peru. p. 135-146, 2005.
20. NIGRO, G. *et al.* **Psychiatric Predictors of Noncompliance in Inflammatory Bowel Disease.** Journal Clinical of Gastroenterology. v. 32, n. 1, p. 66-68, 2001.
21. RUBIN, E. *et al.* **Bases clinicopatológicas da medicina.** 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 727-731.
22. SCHWAB, M.; KLOTZ, U. **Pharmacokinetic considerations in the treatment of inflammatory bowel disease.** Clinical Pharmacokinetics. v. 40, n. 10, p. 723-751, 2001.
23. SILVA, E.J.; SEIXAS, I.V. **Retocolite ulcerativa: perfil evolutivo clínico endoscópico. Estudo retrospectivo.** Revista Brasileira de Coloproctologia. v. 28, n.1, Rio de Janeiro, p. 31-35, jan. /mar., 2008.
24. SOUZA, M.H.L.P. *et al.* **Evolução da ocorrência (1980-1999) da Doença de Crohn e da Retocolite Ulcerativa Idiopática e análise das suas características clínicas em um hospital universitário do sudeste do Brasil.** Arquivos de Gastroenterologia. v. 39, n. 2, São Paulo, abr. /jun., 2002.
25. SOUZA, M.M; BELASCO, A.G.S.; AGUILAR-NASCIMENTO, J.E. **Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de doença inflamatória intestinal do estado de Mato Grosso.** Revista Brasileira de Coloproctologia. v. 28, n. 3, p. 324-328, 2008.
26. SUÁREZ, L.; AGRIMBAU, J.D.; FUENTES, D. **Enfermedad inflamatória intestinal: Situación actual de lãs alternativas terapêuticas.** Colômbia Médica. Madrid: Universidad de Alcalá de Henares, v. 38, n. 1, p. 34-40, ene. /mar., 2007.
27. SUTHERLAND L.; MACDONALD, J.K. **Ácido 5-aminosalicílico oral para el mantenimiento d la remisión en la colitis ulcerosa.** Revisión Cochrane traducida. En: La Biblioteca Cochrane Plus. n.2, p. 1-6, 2008.
28. ZALTMAN, C. **Doença inflamatória intestinal: qual a relevância da doença no Brasil?** Cadernos de Saúde Pública. v. 23, n. 5, Rio de Janeiro, p. 992-993, maio, 2007.