

RETocolite Ulcerativa - DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO CLÍNICO – PARTE II

JÚLIO CÉSAR M. SANTOS JR. - TSBCP

SANTOS Jr. JCM - Parte II - Retocolite ulcerativa - diagnóstico e tratamento clínico. *Rev bras Coloproct*, 1999; 19(2): 114-121

RESUMO: A retocolite ulcerativa é, ainda, uma doença de etiologia desconhecida. Os conhecimentos acumulados com as observações feitas na prática clínica ou com os resultados de investigações bem controladas deixam-nos mais preocupado do que certo porque o curso evolutivo dessa moléstia continua sendo, às vezes, imprevisível e o tratamento frustrante, tanto para o médico como para o paciente. Por causa disso, essa “velha doença”, motivo de aprofundadas e novas investigações, vai deixando de ser capítulo de livros para se tornar livro de muitos capítulos - fruto do substancial progresso científico que acumulou saber sobre aspectos de ultra-estrutura da mucosa intestinal e sua reação ao processo inflamatório; sobre a cadeia das reações inflamatórias e seu impacto no tecido nervoso e muscular do intestino; sobre a complexidade dos hormônios intestinais ou sobre o sistema imune da mucosa intestinal com características especiais de um órgão linfóide. Enfim, tudo o que se sabe a respeito de reação inflamatória envolvendo o intestino, de fatores, de agentes, de complexos, de citocinas pró-inflamatórias, de citocinas imuno-moduladoras, não é suficiente para nos afastar de um padrão terapêutico vigente há 50 anos.

UNITERMOS: doença intestinal inflamatória; retocolite ulcerativa; tratamento clínico

Diagnóstico

A retocolite ulcerativa (RCU) pode ser diagnosticada com a história clínica e o exame físico do paciente, incluindo o proctológico, com probabilidade de acerto em 94% dos casos⁽¹⁾.

Estudo multicêntrico da história clínica de 585 pacientes⁽¹⁾ com RCU permitiu coligir os dados da Tabela I.

Apesar disso, como salientaram de Dombal e col.⁽²⁾, quando se trata de doença intestinal inflamatória dá-se mais ênfase às investigações endoscópicas, radiológicas ou patológicas do que à história clínica. No que se refere à RCU isso pode ser explicado porque a sintomatologia é mais dependente da fase evolutiva, da extensão, do local do comprometimento e da atividade do que exclusivamente da doença, o que torna difícil um padrão clínico determinado para a sua análise. O mesmo pode ser dito para a doença de Crohn, que deve ser imediatamente lembrada quando estamos

Tabela I - Valor dos dados clínicos e laboratoriais no diagnóstico da RCU em 585 pacientes.

RCU	Muito útil	Inútil	Confuso
Clínico	94	3	3
Radiológico	65	26	9
Endoscópico	93	4	3
Biopsia	90	7	3
Laboratório	25	73	2

fazendo o diagnóstico diferencial da RCU. Entre os fatores que concorrem para a maneira como o médico se orienta no estudo inicial da RCU podem ser incluídas as distorções provocadas em decorrência das diversas formas de definir e descrever o quadro clínico do paciente com essa doença⁽³⁾.

Quadro sintomático

Os principais sintomas e sinais da RCU, observados ao longo de muitos anos, são a diarreia, o sangramento e a dor abdominal, que podem estar associados a várias outras coincidências menos frequentes, presentes mais devido às complicações do que à doença, por si só.

O que pode ser esperado como sinal inicial na RCU é o sangramento retal acompanhado de “diarreia”, que nem sempre é representada por evacuação frequente de fezes líquidas abundantes ou volumosas, mas de “numerosa ida ao vaso sanitário”. Nessa circunstância, a primeira evacuação pode, inclusive, ser de fezes normais, quanto a forma e a consistência, porém associadas ao muco, pus ou sangue. As evacuações subsequentes, que podem ser de volume fecal bem menor ou ausente, surgem para a eliminação apenas do muco e do sangue. O que determina esse fenômeno é a inflamação do reto. Limitada ou não, ela pode despertar desejo de evacuar tão frequente que torna o paciente ansioso e deprimido. Essa ansiedade e depressão, no passado, deram margem às interpretações de que as alterações anatomopatológicas da moléstia eram resultantes de distúrbios psicológicos⁽⁴⁾.

A sensação persistente de conteúdo retal a ser evacuado em caráter de urgência - traduzido por espasmo retal e dor - é denominada de tenesmo e sua intensidade é determinada pelo grau de comprometimento do reto^(5, 6).

O paciente SC, 48 anos, contava-nos que para ajustar suas obrigações de trabalho ao desejo frequente e persistente de evacuar, solicitou à diretora da escola, onde trabalhava, para ser designado como servente, junto ao sanitário masculino

em substituição a sua real função que era a de inspetor de aluno. Justificou que, com esse arranjo, poderia continuar trabalhando e evacuando, tal era a frequência com que precisava ir ao vaso sanitário. Não lhe era possível cumprir qualquer tipo de atividade social. Esse paciente evacuava ou tentava evacuar cerca de 20 vezes, ao dia.

Se o comprometimento inflamatório do intestino grosso se estender no sentido proximal e afetar a maior parte dos cólons, os sintomas de inúmeras tentativas de evacuação se fazem acompanhar de deposições líquidas, volumosas, que provocam irritação dolorosa na pele perianal.

Pelo menos a metade dos pacientes com RCU queixam de algum grau de dor abdominal. A dor raramente é o primeiro sintoma e, quando presente, é aliviada pela evacuação.

A caracterização sintomática da doença dependerá muito da fase, extensão do comprometimento e da gravidade. De qualquer forma, o que podemos perceber é que a primeira manifestação da RCU é a alteração do hábito intestinal caracterizada pela variável frequência da passagem de fezes, sangue e muco.

Sangramento retal

O sangramento, que se associa à ulceração difusa da mucosa retal, é sinal comum nessa doença e está presente em quase 90% dos pacientes^(5, 6).

Muco

A presença de muco é comum, embora inespecífico. Oitenta por cento dos pacientes com RCU apresentam muco ou muco e pus, associados ao sangue, envolvendo as fezes.

Assim, a diarreia muco-pio-sangüinolenta é característica da RCU.

Exame físico geral

Os pacientes com RCU apresentam pouca alteração em seu aspecto físico e, na maioria das vezes, o estado geral de saúde é bom ou razoável. O exame geral é útil na avaliação das formas mais graves da RCU.

Exame abdominal

Na RCU geralmente o exame é normal. Nas formas graves e extensas pode haver dor abdominal à palpação, principalmente no lado esquerdo do abdômen, mais precisamente no quadrante inferior esquerdo, onde se palpa o sigmóide.

Exame proctológico

O exame físico não será completo em nenhum paciente com RCU sem um detalhado e perfeito exame retal. Às vezes, a simples inspeção perineal pode fornecer elementos definitivos para o diagnóstico. O toque é importante tanto para detectar outras lesões que crescem para a luz do reto e que eventualmente dão sintomas semelhantes ao da RCU,

como para poder avaliar a textura e elasticidade da mucosa retal, seu deslizamento por sobre o estroma de sustentação, para a percepção de granulosidades grosseiras, úlceras ou pseudopólipos, se for o caso. A observação do "dedo da luva" que vai ao toque, quanto ao tipo de secreção que a suja, é de valor informativo. Quase sempre o que mancha a luva é sangue ou pus.

A retoscopia ou retossigmoidoscopia rígida ou flexível firma o diagnóstico e termina o exame proctológico com a oportunidade para a colheita de fragmentos da mucosa para o estudo histopatológico, mas não exclui a necessidade da coloscopia.

Exame radiológico

O exame radiológico que fornece maior informação quando se busca o diagnóstico de RCU é o enema opaco de duplo contraste. Permite a visualização de todo o cólon, dando-nos seu aspecto "anatômico e morfológico", com relevante sensibilidade para demonstrar alterações precoces da perda de elasticidade da víscera e das granulações finas da mucosa. Não é indicado para detectar alterações mínimas, mas mostra, graficamente, as finas e profundas ulcerações e é efetivo, também, para caracterizar as alterações mais graves^(7, 8).

Na colite grave, a tomada radiológica em duplo contraste pode ser difícil, perigoso e doloroso para o paciente. Nessa condição, o enema de duplo contraste deve ser substituído pelo enema instantâneo, como alternativa mais simples. O exame, com preparo que inclui restrição alimentar, é feito com quatro filmes. O primeiro é a grafia simples do abdômen, que exclui o megacólon tóxico e mostra a extensão e quantidade do resíduo fecal. Depois, o bário é introduzido lentamente sob controle fluoroscópico até o local de maior quantidade de fezes ou até atingir o cólon transversal. Posteriormente, faz-se a drenagem do conteúdo baritado pelo reto e, em seguida, insufla-se ar gentilmente, com rotação do paciente e tomada de 3 grafias: uma em posição supina, outra lateral e outra em pé⁽⁹⁾. Esse tipo de exame foi idealizado para a avaliação de pacientes em ataque agudo da doença e para seguimento e monitorização de doentes com doença intestinal inflamatória, com o objetivo de se verificar a progressão do processo inflamatório ou a resposta ao tratamento. O exame é possível porque as fezes não aderem na mucosa inflamada, ficando acumuladas no segmento cólico proximal normal.

O enema de duplo contraste convencional é procedimento muito útil e seguro e pode ser feito na maioria dos pacientes com RCU.

O enema de bário tem as seguintes e indispensáveis finalidades⁽¹⁰⁾:

1. Confirmar o diagnóstico clínico e avaliar a extensão e gravidade da doença
2. Avaliar em exames seriados a evolução da doença - se piora ou melhora
3. Para detectar complicações:
 - a. Pesquisar a concordância de câncer
 - b. Detectar pólipos
 - c. Lesões elevadas que podem ser sede de displasias

4. Fazer diagnóstico diferencial entre a RCU e doença de Crohn
5. Detectar doenças coexistentes

Exame endoscópico e biopsia

Já comentamos rapidamente, quando falamos a respeito do exame físico, que nenhum paciente com suspeita de doença intestinal inflamatória pode ficar sem exame proctológico completo, feito de maneira detalhada e por médico experiente, já que eventuais lesões vistas na pele perianal podem ser decisivas para o diagnóstico. As características da mucosa retal, com detalhes, permitem o diagnóstico definitivo e a diferenciação entre as diversas doenças que podem provocar inflamação na mucosa.

Poderá haver confusão entre a retite gonocócica, retite actínica, o linfogranuloma venéreo, a tuberculose e a RCU ou doença de Crohn. A importância do exame endoscópico que atinge apenas o reto e o sigmóide distal reside, então, no fato de fornecer subsídios para a caracterização da doença. Além disso, dá a oportunidade para a colheita de fragmentos da mucosa e o subsequente exame histopatológico que, em algumas instâncias, pode decidir menos que a história e a avaliação macroscópica, mas, em outras, pode ser decisivo para nortear a conduta terapêutica como nos casos da detecção de alterações displásicas graves⁽¹¹⁾, ou de dados microscópicos característicos de outras doenças.

Os aspectos histopatológicos da RCU são os mesmos, independente da região do intestino grosso em que foi feita a biopsia. É claro que os sinais, sintomas e complicações da doença são freqüentemente diferentes.

O que pode ser visto ao exame microscópico são os abscessos cripticos que sempre têm valor indicativo da atividade da doença. A lesão é representada pelo rompimento da cripta com invasão de neutrófilos que migram da lâmina própria e vão se coletar dentro dela. Os abscessos podem coalescer formando grande lesões erosivas ou úlceras. O infiltrado, dependendo da fase de evolução e gravidade da doença, pode ser representado por linfócitos, plasmócitos, eosinófilos, caracterizando fases diferentes do processo inflamatório.

Na forma crônica de longa evolução é comum observar hiperplasia linfóide e alterações regenerativas do epitélio. A depleção ou atrofia das células caliciformes é de grande valor e representa elemento particular de distinção entre a RCU e a doença de Crohn. A muscular da mucosa pode estar mais espessada do que o normal particularmente na fase quiescente da moléstia. O processo inflamatório perivascular pode envolver os vasos da mucosa e submucosa. O aumento da vascularidade da submucosa com hiperemia inflamatória pode ser visto ao exame macroscópico quando se faz a endoscopia. Trombose das pequenas veias e arteríolas ou alterações teleangiectásicas dos vasos da submucosa podem, também, ser observados. A combinação desses elementos inflamatórios permitirá, portanto, ao patologista, o diagnóstico de RCU⁽¹²⁾.

Coloscopia

O exame endoscópico pleno do intestino grosso, no acompanhamento dos pacientes com RCU tem um papel bem definido⁽¹³⁻¹⁵⁾; complementa o exame radiológico, é de grande auxílio no diagnóstico diferencial e tem como principal finalidade permitir a detecção precoce de pequenas lesões displásicas ou neoplásicas, passíveis de serem notadas pela visão direta ou pelo exame histológico de fragmentos de mucosa retirados de áreas, cujas características macroscópicas desenhem imagem suspeita. A coloscopia é, ainda, útil na elucidação de imagens radiológicas duvidosas ou de difícil interpretação, para avaliar estreitamentos e lesões que crescem para a luz intestinal.

Tratamento clínico

Apesar do substancial progresso no entendimento da natureza da RCU, dos conhecimentos adquiridos a respeito de eventos fisiopatológicos dos processos inflamatórios ou de mediadores envolvidos na reação tecidual, persiste a impossibilidade de se determinar a etiologia da doença inflamatória do intestino grosso e definir sua patogênese. Isso deixa claro que não se pode, ainda, erradicar a moléstia nem estabelecer sua cura definitiva. Assim, o tratamento fica limitado ao controle da doença, inclusive com a possibilidade de reverter situações mais graves de sintomas e sinais exacerbados.

A doença evolui com fases que se caracterizam por recaídas ou reagravamentos, mesmo quando os pacientes são mantidos sob tratamento, ou quando o tratamento é inadvertidamente suspenso; na presença de infecções, de fatores ambientais provocando distúrbios emocionais ou físicos e na vigência da desnutrição. Ante essas possibilidades, o paciente deve ser mantido constantemente sob vigência médica - com um médico experiente, simpático à causa e simpático ao paciente, especialmente que veja o doente com um complexo mente e corpo e não com um intestino ou segmento intestinal doente⁽¹⁶⁾. O prof. Lennard-Jones⁽¹⁷⁾, do Saint Mark's Hospital de Londres, em 1979, abordando o tratamento clínico da RCU, descreveu, com muita propriedade, o tipo de médico que se espera para conduzir um paciente com RCU. Dizia ele: "As doenças socialmente inaceitáveis são mais difíceis de serem tratadas do que moléstias que são mais simpáticas. A colite leva o paciente a um senso de isolamento, porque os sintomas e o tratamento constituem-se em um tabu social. Por essa razão, o paciente necessita de um médico que entenda o terrível medo da incontinência em local público e da irritante imprevisibilidade da doença; um médico que faça o melhor uso dos tratamentos clínicos disponíveis, que dê tempo para discutir o medo do paciente, principalmente a possível necessidade de ter que usar uma bolsa de ileostomia e que, a todo tempo, informe, aconselhe e dê suporte ao paciente. Por essas razões, os cuidados com um paciente com RCU demanda tempo, encorajamento, pureza e, ainda assim, é muito difícil".

Esses conselhos, portanto, dão ênfase ao fato de que o paciente com RCU precisa ser regular e sabiamente seguido.

O tratamento deve ser planejado como aconselhado por Watkinson⁽¹⁶⁾, assim:

1. Todo ataque agudo ou exacerbação da doença que evolui cronicamente deve, tão rapidamente quanto possível, ser controlado ou cessado com hospitalização e efetiva medicação; com correção dos distúrbios hidroeletrolíticos, da hipoproteïnemia, da anemia e da deficiência nutricional, concomitante. O tratamento implica, então, no alívio da dor, na supressão da diarreia, do sangramento retal, das complicações que surgem no local da doença, tais como obstrução, perfuração, megacólon tóxico etc. e das manifestações sistêmicas que podem, também, exigir terapêutica em caráter de emergência. Em suma, o objetivo deve ser a completa restauração do estado de saúde do paciente.

2. O paciente deve ter acompanhamento continuado - em geral com alguma forma de tratamento - na tentativa de se fazer a prevenção de ataques agudos e manter satisfatórias as condições de vida.

3. O médico, pelo conhecimento que tem da história natural e do prognóstico da RCU, deve incluir entre os princípios orientadores do tratamento, a sua habilidade para reconhecer quando não está sendo capaz de provocar a remissão da doença (ou falhou em proteger o paciente das recaídas e exacerbações); quando o tratamento clínico deve cessar ou quando deve encaminhar o paciente para o cirurgião, para cirurgia urgente ou eletiva.

Há, para o tratamento clínico, então, a necessidade de estreita colaboração, dia-a-dia, nas Clínicas ou nas Enfermarias, envolvendo clínico e cirurgião.

Na realidade, o que se propõe com o tratamento clínico com os diversos meios disponíveis é provocar a remissão ou evitar a recidiva, bem como melhorar o estado geral de saúde do paciente. A abordagem de escolha no manuseio da RCU é feito por meio de uso de medicação, em esquemas terapêuticos que devem variar de acordo com a gravidade, extensão, tipo de apresentação, bem como idade e condições gerais de saúde e de outros aspectos que são particulares a cada paciente.

Os princípios básicos da terapêutica clínica permaneceram inalterados por muitos anos. A doença foi descrita pela primeira vez em 1859⁽¹⁸⁾, mas o tratamento só pôde ser feito no meado dos anos 40, com sintetização da sulfassalazina e da descoberta de que esse composto, fabricado para tratar a poliartrite reumática, agia de forma benéfica na RCU.

Durante pelo menos 30 anos, a alternativa no tratamento ficou ligada exclusivamente à sulfassalazina, cujo mecanismo de ação era desconhecido, e, depois, ao uso do corticóide, introduzido em 1955. A partir de 1972, com parcial descoberta do mecanismo de ação da sulfassalazina, houve a possibilidade da introdução de novas drogas - os derivados 5-asa.

A abordagem do paciente com RCU se intensificou com ênfase para o controle da dor e da diarreia, para o suporte nutricional, com suplementação dietética por via parenteral. A evolução nesse campo sem dúvida alguma trouxe importantes benefícios para o tratamento, apesar de não se poder comprovar que o repouso intestinal e o suporte nutricional tenham efeitos diretos na doença. De qualquer

maneira, a base para a terapêutica se concretizou no uso tópico de antiinflamatórios, seja administrado por via oral, seja por via anal ou parenteral, está restrita para os corticóides, que são os únicos antiinflamatórios com ação sistêmica na RCU. Então as drogas largamente conhecidas e usadas na RCU são a sulfassalazina, os derivados 5-asa e os corticóides.

Há interesse em se fazer uma discussão sobre aspectos farmacológicos das medicações disponíveis, bem como de seus efeitos adversos, antes de fazer menção sobre a experiência clínica resultante da aplicação específica desses medicamentos, que estão divididos em 4 grupos diferentes: 1. Drogas com atividades antiinflamatórias; 2. Drogas que modificam a resposta imune; 3. Antibacterianos e 4. Antidiarréicos e antiespasmódicos.

Entre as primeiras estão de preferência a sulfassalazina e os corticosteróides; entre as segundas, a azotioprina e a 6-mercaptopurina; entre os terceiros, os antibióticos e o metronidazol e, entre os quartos, o fosfato de codeína, drogas anticolinérgicas, colestiramina, hidróxido de alumínio e compostos hidrófilos.

1. Drogas antiinflamatórias:

Sulfassalazina (composto de mesalazina e sulfapiridina)

A sulfassalazina é o composto original do qual houve, como alternativa, o desenvolvimento dos derivados de ácido 5-aminossalicílico⁽¹⁹⁾. Foi concebida com ações antibacteriana e antiinflamatória, inicialmente para tratar a poliartrite reumática e, depois, foi divulgada como efetiva para a RCU⁽²⁰⁾. Apesar de ser usada como o medicamento de escolha no tratamento da RCU, nos últimos 30 anos as interpretações sobre seu mecanismo de ação, na maioria das vezes refletindo o desconhecimento, foram sempre cheias de controvérsias.

No final da década de 70, Azad Kahan e col.⁽²¹⁾ publicaram que o princípio ativo da droga era a mesalazina. Esse fato, aliado à idéia de que a melhor ação da droga era local e não sistêmica, determinou várias investigações para a obtenção da forma pura da mesalazina que proporcionasse o máximo efeito terapêutico.

A limitação para o uso oral desta fração está relacionada à sua rápida absorção na parte alta do tubo digestivo e sua pronta acetilação e excreção por via urinária, impedindo quantidade disponível para sua ação ao nível do tecido intestinal doente. Dessa forma o que se objetiva era encontrar formulação adequada para liberação do princípio ativo no local do processo inflamatório.

A sulfassalazina - o ácido 5-aminossalicílico (mesalazina) preso à sulfapiridina por uma ligação azo - permanece intacta em todo seu trajeto pelo trato gastrointestinal. Devido à circulação êntero-hepática relevante e à excreção biliar da molécula não metabolizada, 90% do composto ingerido atinge o cólon, onde, então, sofre ação fragmentadora da azoreductase bacteriana com a liberação dos componentes mesalazina e sulfapiridina⁽²²⁾. A maior parte da sulfapiridina é absorvida e acetilada no fígado. Pequena parte da mesalazina é absorvida e a maior parte (80%) é excretada nas fezes⁽²³⁾.

Efeitos farmacológicos

A despeito da falta de comprovação da etiologia imune das doenças inflamatórias do intestino, sabe-se que o sistema imune está envolvido no processo inflamatório dessas doenças. As pessoas com doença intestinal inflamatória têm aumento das imunoglobulinas celulares. Os linfócitos B dos linfonodos do mesentério estão ativados e produzem anticorpos para uma grande variedade de antígenos. A produção de citocinas pelos mononucleares, a nível intestinal, está aumentada. Assim, a interleucina IL1 e IL6 bem como o fator de necrose tumoral (TNF) têm suas sínteses aumentadas na RCU. Por outro lado, os linfócitos produtores de interleucina IL2 e interferon estão reduzidos. As interleucina IL1, IL6 e TNF são reconhecidas como substâncias pró-inflamatórias⁽²⁴⁾. Cada qual tem ação variada que inclui: a. Indução da síntese de outras citocinas; b. Estimulação da síntese de prostaglandinas; c. Aumento da atividade dos leucócitos⁽²⁴⁾.

A função de adesividade, fenômeno importante no processo inflamatório - a adesão dos leucócitos circulantes às células endoteliais precede sua migração através das camadas de células endoteliais e seu subsequente acúmulo no local da lesão inflamatória - está alterada por ação do TNF e das interleucinas I. Todas essas atividades, além de outras que são produtos do metabolismo do ácido araquidônico tais como: prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos B4, que são químio-atrativos para os neutrófilos, estão aumentadas na doença intestinal inflamatória e sofrem a ação da sulfassalazina⁽²⁴⁾. No entanto, os maiores obstáculos para o definitivo esclarecimento do mecanismo de ação da sulfassalazina ou, mais propriamente, do 5-asa têm sido a obscura patogênese da RCU e os múltiplos sítios de atividade dessas droga no ciclo inflamatório.

A mesalazina tem efeito inibitório nas vias da ciclooxigenase e das 5-lipooxigenase. A produção de leucotrienos e prostaglandinas pela mucosa do cólon, in vitro, foi inibida em mais de 50% pela sulfassalazina, na concentração de 2,5 mmol/l⁽²⁵⁾. O complexo sulfassalazina inibe a prostaglandina 15-hidroxi-hidrogenase (PGDH) que está envolvida na inativação das prostaglandinas.

O efeito global dessas ações pode ser uma maior inibição relativa da via da 5-lipooxigenase e, portanto, dos leucotrienos que podem estar envolvidos na patogênese da diarreia por estímulos da secreção de cloro e de água pela mucosa.

A maioria, se não todos os elementos da cascata imune e inflamatória envolvida na patogênese da doença intestinal inflamatória, é inibida pela sulfassalazina e pelo ácido 5-aminossalicílico (5-asa). A sulfassalazina e o 5-asa inibem, in vitro, a síntese desses produtos pelos neutrófilos e inibem a quimiotaxia dos neutrófilos e monócitos. A sulfassalazina influencia a resposta imune agindo sobre as interleucinas. Além dessas ações sobre o metabolismo do ácido araquidônico, o 5-asa tem efeito inibitório sobre a interleucina (IL) 1b cuja produção pelas células da mucosa cólica de paciente com doença inflamatória está muito aumentada. O IL 1b é um pirógeno endógeno que tem várias ações

imunológicas e promotoras da inflamação que incluem: a. ativação dos linfócitos T; b. aumento da síntese de anticorpos pelos linfócitos B; c. indução de aderência de moléculas sobre as células endoteliais.

Assim, é provável que a IL 1b esteja implicada no processo inflamatório da doença intestinal inflamatória e que sua supressão pode ser um dos mecanismos pelo qual o 5-asa exerce seu efeito.

O 5-asa tem mantido um efeito dose - dependente de limpador de radicais superóxidos que também são como efetadores das alterações vistas na doença intestinal inflamatória⁽²⁶⁾.

Entender que esse possa ser o mecanismo de ação do 5-asa é relativamente fácil, porém é difícil explicar porque outros antiinflamatórios que têm o mesmo mecanismo de ação não produzem o mesmo efeito que o 5-asa. O poder de provocar remissão da RCU foi evidenciado em ensaios clínicos em que se usou a sulfassalazina contra o placebo. O resultado foi de 70 -90% de remissão com a sulfassalazina (4 g/vo/dia) contra 17-29% com o placebo⁽²⁶⁾.

Efeitos colaterais

A despeito do aumento de preparados alternativos disponíveis no arsenal farmacêutico para uso no tratamento da RCU, a sulfassalazina continua sendo o medicamento, na maioria das vezes, mais efetivo e mais prescrito. Contudo, aos efeitos benéficos da sulfassalazina contrapõem uma grande variedade de efeitos colaterais, a maioria caracterizados como intolerância. Alguns, comuns e reversíveis como a náusea, o vômito e a epigastralgia, incidem em pelo menos 10-30% dos pacientes; dor de cabeça, mal-estar, artralgia e febre são queixas relatadas por cerca de 5-10% dos pacientes; vermelhidão cutânea que obriga a suspensão temporária da medicação atinge cerca de 3% dos pacientes^(28, 29).

Efeitos colaterais mais graves, porém muito mais raros, incluem resposta alérgica generalizada⁽³⁰⁾, pancreatite, pneumonite, hepatotoxicidade e neurotoxicidade⁽³¹⁻³⁴⁾; lesão do sistema hematopoiético que se traduz por anemia hemolítica com corpúsculo de Heinz, leucopenia, agranulocitose e metahemoglobinemia⁽³⁵⁾.

A sulfassalazina, o que não ocorre com cada um de seus componentes, age sobre o metabolismo dos folatos, inibindo enzimas que concorrem para a síntese de folato e que promovem o transporte de folato pela parede intestinal. Nos linfócitos, a sulfassalazina age como antagonista dos folatos⁽³⁶⁾. As alterações hematológicas são dose-dependente.

Outros efeitos colaterais incluem a alveolite fibrosante, hepatite granulomatosa, a pneumonite alérgica, a pancreatite e a oligoespermia^(32, 37-39).

A maioria dos efeitos colaterais da sulfassalazina, assim como seu efeito terapêutico, é diretamente proporcional à dose da sulfapiridina, fração absorvida no intestino grosso e transportada para o fígado onde a maior ou menor taxa de sua acetilação é geneticamente dependente. Os pacientes com baixo poder de acetilação da sulfapiridina apresentam alta taxa desse componente da sulfassalazina no sangue circulante.

Esses pacientes são os que mais comumente experimentam os efeitos colaterais da sulfassalazina.

A partir da sulfassalazina e do conhecimento de sua fração ativa, novos produtos foram fabricados tais como: Olsalazina (duas moléculas de 5-asa unidas por ligação azo = Dipentum); Mesalazina (uma molécula de 5-asa envolta por resina = Asacol, Claversal e Pentasa) e Balsalazina (uma molécula de 5-asa ligada a um carregador inerte, a alanina).

Olsalazina (Dipentum)

Consiste de duas moléculas de mesalazina, juntas por uma ligação azo. Dois por cento desse produto são absorvidos no intestino delgado; dos 98% que atingem o intestino grosso, menos de 5% da dose é absorvida e os 92% restantes ficam disponíveis para sofrer a ação da enzima azo-redutase de origem bacteriana. Absorção mínima ocorre seguindo a administração retal. Na circulação o que se encontra é baixa concentração de olsalazina, 5-asa e acetil 5-asa. Da olsalazina absorvida íntegra, 10% é conjugado a sulfato de olsalazina e excretado na urina. No paciente com doença intestinal inflamatória até 20% da dose de olsalazina administrada é recuperada na urina. A olsalazina, a mesalazina e o acetil 5-asa restantes são eliminados nas fezes⁽⁴⁰⁾.

A extensão do metabolismo cólico da olsalazina depende da velocidade do trânsito intestinal o que pode potencialmente reduzir a eficácia terapêutica da medicação. Isso pode ser demonstrado dosando a excreção fecal de acetil-mesalazina em pacientes com RCU com ou sem diarreia. A concentração de acetil-5-asa é significativamente menor no paciente com diarreia⁽⁴¹⁾.

Uso terapêutico

É, do ponto de vista endoscópico, melhor que o placebo no tratamento do ataque agudo de colite (77% vs. 36%). Do ponto de vista sintomático, no entanto, foi apenas de 49%. Para tratamento de longa duração, mostrou-se semelhante à sulfassalazina⁽⁴²⁾.

Efeito adverso

O efeito adverso dessa droga é a diarreia que parece ser dose-dependente e é mais intensa quanto mais extensa for a lesão do cólon. Em geral surge com uma semana de tratamento. Em alguns casos é persistente e obriga a suspensão do tratamento, em outros casos é transitória⁽⁴²⁾.

Asacol

É o 5-asa recoberto por resina acrílica que se dissolve no pH maior ou igual a 7. Foi originalmente formulado para liberar o 5-asa no cólon, como a sulfassalazina, mas a sensibilidade ao pH faz com que o princípio ativo seja totalmente liberado na parte média do intestino delgado de onde é rapidamente absorvido proporcionando alta concentração plasmática, o que facilita o fenômeno de "dumping-

dose". Esse fenômeno pode ser superado aumentando a frequência de administração da droga e a diminuição da dose em cada tomada. Apesar desses aspectos do metabólito intestinal do Asacol, a dosagem de metabólito no efluente ileal foi semelhante ao dos pacientes tratados com Pentasa e Claversal. Os níveis fecais do 5-asa são elevados e variáveis de paciente para paciente, mostrando que não é constante o local do intestino em que o Asacol se desintegra^(41, 43). O Assacol é mais bem tolerado que a sulfassalazina e deve ser evitado em paciente com insuficiência renal.

Claversal

Trata-se de preparação idêntica ao Asacol com o inconveniente de que o princípio ativo é liberado em um pH mais baixo (entre 5 e 6). Assim o composto se desintegra num segmento mais proximal do intestino delgado do que o Asacol⁽⁴⁴⁾.

O conteúdo de mesalazina é então liberado em uma hora e, com o mesmo defeito do Asacol, proporciona alta concentração de substância ativa intraluminal e plasmática. A disponibilidade do princípio ativo no efluente ileal é semelhante a outros produtos da mesma família, porém o que se dosa no reto é menor para o Claversal em comparação com o Pentasa e o Asacol^(41, 43, 45).

Pentasa

O Pentasa é a mesalazina sem o transportador. São microgrânulos envoltos por uma membrana semipermeável de etil-celulose que, quando hidratada, na dependência do pH, libera gradativamente a mesalazina⁽⁴⁶⁾. Cerca de 50% do princípio ativo é liberado no intestino delgado.

A maior vantagem da introdução desses compostos de mesalazina que não contêm a sulfa, diz mais respeito à tolerância ao medicamento do que à sua eficácia⁽⁴⁷⁾.

Efeitos adversos

Os efeitos indesejáveis da mesalazina que têm sido registrados são, quase sempre, menos da metade dos que são relatados para a sulfassalazina. No que se refere ao problema da tolerância, observa-se que 80% dos pacientes que não toleram a sulfassalazina aceitam bem qualquer um dos 5-aminossalicílicos utilizados alternativamente⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾.

Dois problemas que são incomuns com a sulfassalazina e que devem ser pesquisados quando do uso prolongado da mesalazina, em doses iguais ou superiores a 2 g/dia, são a lesão renal^(50, 51) e a diarreia secretória, essa atribuível unicamente à olsalazina^(52, 53).

Corticosteróides

Os corticosteróides foram introduzidos para o tratamento da RCU no meado dos anos 50, quando foi demonstrado o efeito da cortisona usada na dose de 100 mg por via retal, na indução da remissão da RCU⁽⁵⁴⁾.

Os corticóides atualmente mais usados são a hidrocortisona, a prednisona e a prednisolona.

Mecanismo de ação

A biodisponibilidade sistêmica dos corticóides é alta podendo se obter níveis plasmáticos elevados imediatamente após a ingestão oral ou administração venosa. Ligam-se facilmente às proteínas plasmáticas e o efeito terapêutico, bem como sua ação colateral, estão na dependência do nível plasmático de corticóide livre⁽⁵⁵⁾. Tanto a cortisona como a prednisona necessitam ser convertidas no fígado nas formas ativas que são a hidrocortisona e a prednisolona⁽⁵⁶⁾.

Os corticosteróides têm numerosos efeitos celulares de impacto na resposta tecidual da doença intestinal inflamatória. Têm ação antiinflamatória e imunossupressora. Estimula a liberação de granulócitos da medula que são impedidos de atingir as áreas de tecidos lesados pelas alterações locais de permeabilidade vascular, de adesividade e nas propriedades quimiotáticas dos granulócitos⁽⁵⁷⁾. Há redução de células T e B que produzem linfopenia, com conseqüente redução dos números de linfócitos na área de lesão. A produção de antígeno e de imunoglobulinas específicas estão também diminuídas. A fagocitose também está diminuída^(57, 58).

Os corticóides reduzem a produção de prostaglandinas. No entanto, esses conhecimentos não permitem entender a ação benéfica dos corticosteróides na RCU⁽⁵⁹⁾. Os esteróides entram e se fixam com grande afinidade a receptores citoplasmáticos. Esses complexos migram até o núcleo onde induzem a síntese de RNA, resultando na produção de várias proteínas efetoras. Seus efeitos antiinflamatórios incluem a inibição do ácido araquidônico ligado à membrana celular e reduzem a formação de produtos das vias da lipooxigenase, da ciclo oxigenase e supressão das citocininas⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾. Têm a vantagem de ficar retidos por maior tempo na mucosa doente do que na mucosa normal o que facilita a sua administração. Por exemplo, o uso de prednisona em dose única provou ser tão efetivo que a mesma dose dada em fração de cada 4, 6 ou 8 horas⁽⁶⁰⁾. Além do uso oral, o corticosteróide pode ser usado de forma tópica, nas proctites. Nos casos de ataques graves, 40 mg/dia em uma única tomada é dose efetiva⁽⁶²⁾.

Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais do uso de corticosteróides são bem conhecidos e dependem da dose e da duração do tratamento^(59, 63). Eles induzem a retenção hídrossalina e produzem edema, hipertensão, insuficiência cardíaca e alcalose hipocalêmica. Podem causar acne, hirsutismo, obesidade, supressão do eixo hipófise-adrenal⁽⁶³⁾. Induzem a amenorréia, distúrbio do crescimento, miopatia, osteoporose e necrose óssea asséptica⁽⁶⁴⁾; glaucoma e podem acelerar a formação de catarata⁽⁶⁵⁾. Podem provocar úlcera péptica e pancreatite. Retardam a cicatrização, diminuem a imunidade e facilitam a infecção⁽⁶⁶⁾. No entanto, são muito úteis na fase aguda da moléstia, contudo devem ser retirados o mais breve possível.

Novos corticóides

Dentre os vários novos corticóides tais como: prednisolona, metasulfabenzato de sódio, tixocorticol, fluticasone, beclometasona - o budesonide é o mais extensivamente estudado. É 200 vezes mais potente do que a hidrocortisona e 15 vezes mais potente que a prednisolona. É bem absorvido pela parede intestinal. Seu uso tópico, em comparação com a prednisolona, no tratamento da proctossigmoidite e da colite ulcerativa, foi mais efetivo e não afetou o nível plasmático de cortisol⁽⁶⁷⁻⁷⁰⁾. O budesonide tem, ainda, a vantagem de causar pouca ou nenhuma supressão no eixo hipotálamo-hipofise-adrenal⁽⁷¹⁾.

REFERÊNCIAS

1. Myren J, Bouchier ISD, Watkinson G, et al. Inflammatory bowel disease - an OMGE survey. *Scand J Gastroenterol* 1979; 14(suppl 56): 1-27
2. de Dombal FT, Myren J, Bouchier IAD, et al. Diagnostics of patients with inflammatory bowel disease - the value of clinical features. In FT de Dombal, J. Myren, IAD Bouchier and G. Watkinson (ed) *Inflammatory bowel disease - Some international data and reflections*. Oxford Medical Publications - London - 1ª Ed 1986; 94-110.
3. Graham ND, de Dombal FT, Goligher JC. Reliability of physical signs in patients with ulcerative colitis. *Br Med J* 1971; 2: 746-48
4. Grace WJ, Wolf S, Wolff HG. The Human Colon. New York, PB Hoecker, 1951. In Kirsner JB. Historical antecedents of inflammatory bowel disease concepts - Joseph B Kirsner and Roy G Shorter (ed) *Inflammatory Bowel disease 4th Ed* Williams & Wilkins Baltimore 1995, 3-27
5. Rao SSC. Studies on the mechanism of bowel disturbance in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1987; 93: 934-38.
6. Lennard-Jones JE, Cooper JW, Newell AC, et al. Observation on idiopathic proctitis. *Gut* 1960; 3: 201-6.
7. Gabrielsson N, Granqvist S, Sundelin P, et al. Extention of inflammatory lesions in ulcerative colitis assessed by radiology, colonoscopy, and endoscopy biopsies. *Gastrointest Radiol* 1979; 4: 395-400.
8. Williams HH Jr., Stephens DH, Carlson HC. Double-contrast radiography: Colonic inflammatory disease. *AJR* 1981; 137: 315-19
9. Young AC. The instant barmum enema in proctocolitis. *Proc Roy Soc Med* 1963; 56: 491-94.
10. Simpkins KC. The radiology of inflammatory bowel disease. In FT de Dombal, J. Myren, IAD Bouchier and G. Watkinson (ed) *Inflammatory bowel disease - Some international data and reflections*. Oxford Medical Publications - London - 1ª Ed 1986; 111-33.
11. Riddell RH, Morson BC. Value of sigmoidoscopy and biopsy in detection of carcinoma and premalignant change in ulcerative colitis. *Gut* 1979; 20: 575-80.
12. Frei JV, Morson BS. Medical audit of rectal biopsy diagnosis of inflammatory bowel disease. *J Clin Pathol* 1982; 35: 341-44.
13. Waye J. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Indications and differential diagnosis. *Med Clin North Am* 1990; 74: 51-56.
14. Greenstein A, Sachar DB. Cancer in universal and left-sided ulcerative colitis: Factors determining risk. *Gastroenterology* 1979; 77: 390-94
15. Hunt R, Teague R, Swarbrick E, et al. Colonoscopy in management of colonic strictures. *Br Med J* 1975; 2: 360-63.
16. Watkinson G. The medical treatment of acute attacks of inflammatory bowel disease. In FT de Dombal, J. Myren, IAD Bouchier and G. Watkinson (ed) *Inflammatory bowel disease - Some international data and reflections*. Oxford Medical Publications - London - 1ª Ed 1986; 397-453
17. Lennard-Jones JE. Treatment of ulcerative colitis. Update 1979; 5: 1045-56 citado In FT de Dombal, J. Myren, IAD Bouchier and G. Watkinson (ed) *Inflammatory bowel disease - Some international data and reflections* Oxford Medical Publications - London - 1ª Ed 1986 pag. 398.
18. Wilks S. Lectures on pathological anatomy, pp. 295-306. Churchill, London. Cit. In FT de Dombal, J. Myren, IAD Bouchier and G. Watkinson (ed) *Inflammatory bowel disease - Some international data and reflections*. Oxford Medical Publications - London - 1ª Ed 1986, pag. 8
19. Allgayer H. Sulfasalazine and 5-asa compounds. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 643-46.

20. Svartz N. Salazopyrine, a new sulphanilamide preparation. A. Therapeutic results in rheumatic polyarthritis. B. Therapeutic results in ulcerative colitis. C. Toxic manifestations in treatment with sulphanilamide preparations. *Acta Med Scand* 1942; 110: 577-90.
21. Azad Khan AK, Priss J, Truelove SC. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulfasalazine. *Lancet* 1977; 2: 892-95.
22. Peppercorn MA, Goldman P. Distribution studies of salicylazosulfapyridine and its metabolites. *Gastroenterology* 1973; 64: 240-43.
23. Peppercorn MA, Klotz U. Clinical pharmacokinetics of sulfasalazine, its metabolites and other prodrugs of 5-aminosalicylic acid. *Clin Pharmacokinet* 1985; 10: 285-89.
24. Elson CO, McCabe Jr. RP. The immunology of inflammatory bowel disease. In Joseph B Kirsner and Roy G Shorter (ed) *Inflammatory Bowel disease*, 4th Ed Williams & Wilkins, Baltimore 1995: 203-251.
25. Sharon P, Stenson WF. Enhanced synthesis of leucotrienes by colonic mucosa in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1984; 86: 453-57.
26. Gionchetti P, Guarnieri C, Campieri M, et al. Scavenger effect of sulfasalazine, 5-asa and olsalazine on superoxide radical generation. *Dig Dis Sc* 1991; 36: 174-76
27. Palmer KR, Goepel JR. Sulfasalazine in ulcerative colitis: a double blind trial. *Br Med J* 1981; 282: 1571-74
28. Nielsen OH. Sulfasalazine intolerance: A retrospective survey of the reasons for discontinuing treatment with sulfasalazine in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 389-91.
29. Taffer SL, Das KM. Sulfasalazine: Adverse effects and desensitization. *Dig Dis Sci* 1983; 28: 833-35.
30. Korelitz BI, et al. Desensitization to sulfasalazine after hypersensitivity reactions in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1984; 6: 27-30.
31. Block MB, Genant HKI, Kirsner JB. Pancreatitis as adverse reaction to salicylazosulfapyridine. *N Engl J Med* 1970; 282: 380-82
32. Hamadeh MA, Atkinson J, Smith LJ. Sulfasalazine-induced pulmonary disease. *Chest* 1992; 101: 1033-35.
33. Kanner RS, Tedesco FJ, Kalser HM. Azulfidine induced hepatic injury. *Am J Dig Dis* 1978; 23: 956-58.
34. Hanauer SB, Meyers S, Sachar D. The pharmacology anti-inflammatory drugs in inflammatory bowel disease in Joseph B Kirsner and Roy G Shorter (ed) *Inflammatory bowel disease*, fourth edition, Williams & Wilkins 1995: 643-63.
35. Davies GE, Palek J. Selective erythroid and megakaryocytic aplasia after sulfasalazine administration. *Arch Intern Med* 1980; 140: 1122.
36. Franklin JL, Rosenberg IH. Impaired folic acid absorption in inflammatory bowel disease: Effects of salicylazosulfapyridine (azulfidine). *Gastroenterology* 1973; 64: 517-25.
37. Callen JP, Soderstrom RM. Granulomatous hepatitis associated with salicylazosulfapyridine therapy. *South Med J* 1978; 71: 1159-60
38. Birnie GG, McLeod R, Watkinson G. Oligospermia associated with sulfasalazine therapy. *Gut* 1980; 21: 912-15.
39. Birnie GG, McLeod R, Watkinson G. Incidence of sulfasalazine induced male infertility. *Gut* 1982; 22: 452-55.
40. Ryde EM, Ahnfelt NO. The pharmacokinetics of olsalazine sodium in healthy volunteers after single i.v. dose and oral doses with or without food. *European J Clin Pharmacol* 1988; 34: 481-88.
41. Rijk MC, van Shaik van Tongeren JH. Disposition of mesalazine from mesalazine-delivering drugs in patients with inflammatory bowel disease with or without diarrhea. *Scand J Gastroent* 1992; 27: 8630-68.
42. Danielsson A, Stokholm M, Bukhave K, et al. A relapse prevention in ulcerative colitis. A multicenter study in nordic countries of olsalazine versus sulfasalazine. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27(supl. 190): 58
43. Laursen S, et al. Disposition of 5 aminosalicylic acid by olsalazine and three mesalazine preparations in patients with ulcerative colitis. Comparison of intraluminal colonic concentrations, serum values and urinary excretion. *Gut* 1990; 31: 1271-76.
44. Klotz U, Maier KE, Fischer C. A new slow-release form of 5-aminosalicylic acid for the oral treatment of inflammatory bowel disease: biopharmaceutic and clinical pharmacokinetic characteristics. *Arzneimittelforschung* 1985; 35: 636-39.
45. Goebell H, Klotz U, Nehlsen B, Layer P. Oroileal transit of slow release 5-aminosalicylic acid. *Gut* 1993; 34: 669-75.
46. Rasmussen SN, Bondesen S, Hvidberg EF, et al. 5-aminosalicylic acid in a slow-release preparation: bioavailability; plasma level, and excretion in humans. *Gastroenterology* 1982; 83: 1062-70.
47. Sutherland LR, May GR, Shaffer EA. Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in treatment of ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 1993; 118: 540-49.
48. Rao SS, Cann PA, Holdsworth CD. Clinical experience of the tolerance of mesalazine and olsalazine in patients intolerant to sulfasalazine. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 332-36.
49. Gjaffer MH, O'Brien CJ, Holdsworth CD. Clinical tolerance to three 5-aminosalicylic acid releasing preparation in patients with inflammatory bowel disease intolerant or allergic to sulfasalazine. *Aliment Pharmacol Ther* 1992; 6: 51-59.
50. Novis BH, Korzets Z, Chen P, et al. Nephrotic syndrome after treatment with 5-aminosalicylic acid. *Br Med J* 1988; 296: 1442
51. Bilyard KG, Joseph EC, Metcalf R. Mesalazine: an overview of key preclinical studies. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25(supl 172): 52-55
52. Sandberg-Gertzen H, Janerot G, Bukhave K, et al. Effect of azodisal sodium and sulfasalazine on ileostomy output of fluid and luminal concentration of PGE₂ and PGF₂ in subjects with permanent ileostomy. *Gut* 1986; 27: 1306-11
53. Hanauer SB, Smith M. Critical drug appraisal: Olsalazine. *Drug Ther Bull* 1991; 21: 57-59
54. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. *Br Med J* 1955; 2: 1041-48
55. Swartz SL, Dluhy RG. Corticosteroids: clinical, pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1978; 16: 238-55.
56. Meikle AW, Weed AJ, Tyler FH. Kinetics and interconversion of prednisolone and prednisone studied with radioimmunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41: 717-21.
57. Fauci AS, Dale DC, Balow JE. Glucocorticoid therapy: mechanism of action and clinical considerations. *Ann Intern Med* 1976; 84: 303-15
58. Hawthorne AB, Hawley CJ. Immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease: a review of their mechanisms of efficacy and place in therapy. *Drugs* 1989; 38: 267-88.
59. Hanauer S, Stathopoulos G. Risk-benefit assessment of drugs used in the treatment of inflammatory bowel disease. *Drug Safety* 1991; 6: 192-94.
60. Hawkey CJ, Truelove SC. Effect of prednisolone on prostaglandin synthesis by rectal mucosa in ulcerative colitis: investigation by laminar flow bioassay and radioimmunoassay. *Gut* 1981; 22: 190-93.
61. Luritsen K, Laursen LS, Bukhave K, et al. Effects of topical 5-aminosalicylic acid and prednisone on prostaglandin E₂ and leukotriene B₄ levels determined by equilibrium in vivo dialysis of rectum in relapsing ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1986; 91: 837-44.
62. Powell-Tuck J, Brown RL, Lennard-Jones JE. A comparison of oral prednisolone given a single or multiple daily doses for acute proctocolitis. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13: 833-37
63. Lindmark B. Short and long-term steroid side effects: the importance for patients with inflammatory bowel disease. *Res Clin Forums* 1993; 15: 35-39.
64. Vakil N, Sparberg M. Steroid-related osteonecrosis in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989; 96: 62-67.
65. Tripathi RC, Kirschner BS, Kipp M, et al. Corticosteroids treatment for inflammatory bowel disease in pediatric patients increases intraocular pressure. *Gastroenterology* 1992; 102: 1957-61
66. Malchow H, Ewe K, Brandes JW. European Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; 86: 249-66.
67. Harting JW. New development in the pharmacotherapy of inflammatory bowel disease. *Pharmaceutisch Weekblad - Scientific Edition* 1992; 14: 275.
68. Matzen P. Budesonide enema in distal ulcerative colitis. A randomized dose-response trial with prednisolone enema as positive control. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 1225-31.
69. Danielsson A, Löfberg R, Persson T, et al. A steroid enema. Budesonide, lacking systemic effects for the treatment of distal ulcerative colitis or proctitis. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 9-12
70. Danielsson A, Edbacker S, Löfberg R, et al. Pharmacokinetics of budesonide enema in patients with ulcerative colitis or proctitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 401-7.
71. Brattsand R. Overview of newer glucocorticosteroid preparation on inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol* 1990; 4: 407-10

Endereço para correspondência:

Júlio César M. Santos Jr.
Instituto de Medicina
Av. Pres. Vargas, 315
12500-000 – Guaratinguetá – SP