
OPÇÕES TERAPÊUTICAS PARA AS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS: REVISÃO

MARIA DE LOURDES PESSOLE BIONDO-SIMÕES - FSBCP
KARINA KRISTINE MANDELLI
MARCELA ABOU CHAURI PEREIRA
JOSÉ LEANDRO FATURI

BIONDO-SIMÕES MLP, MANDELLI KK, PEREIRA MAC, FATURI JL. Opções terapêuticas para as doenças inflamatórias intestinais: revisão. *Rev bras Coloproct*, 2003;23(3):172-182

RESUMO: As opções terapêuticas disponíveis para o tratamento das doenças inflamatórias intestinais, doença de Crohn (DC) e colite ulcerativa (CU) promovem remissão das crises, mas não a cura da doença. Entre as mais conhecidas estão a sulfassalazina, o ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), os corticosteróides e os agentes imunossupressores e imunorreguladores (azatioprina, mercaptopurina, methotrexate e ciclosporina). Muitos estudos estão sendo realizados em busca de novos tratamentos, entre eles: citocinas e anticitocinas (IL-1, IL-2, IL-10, IL-11, IL-12, IL-18), interferon-alfa e gama (IFN- α e IFN- γ), supressores do TNF- α (talidomida, extrato polifenol de chá verde), vitamina D, antioxidantes, antibióticos, nicotina e óleo de peixe. Neste artigo faz-se uma revisão destas terapias.

Unitermos: doenças intestinais inflamatórias; Doença de Crohn; colite ulcerativa

INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII), termo que compreende, principalmente, doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa inespecífica (RU), são um problema de saúde pública em muitos países. A incidência de DII varia dentro de regiões diferentes. Por exemplo: na Ásia e na América do Sul as taxas de incidência da RU e da DC são de 0,5 e 0,08 por 100.000 habitantes, respectivamente. Já nos EUA a incidência é de 11 por 100.000 habitantes para RU e 7 para 100.000 habitantes para DC⁷. A idade de início da doença está entre os 15 e os 30 anos, tendo um segundo pico entre os 60 e os 80 anos. Não há predominância de sexo, mas uma possível associação com certas síndromes genéticas. Suas etiologias permanecem mal definidas⁴⁰. Sugere-se que as DII decorram de anormalidades imunológicas celulares, ou seja, da reatividade anormal dos linfócitos T da mucosa gastrointestinal a uma microflora normal não patogênica, porém a patogênese permanece desconhecida²⁸. As DII caracterizam-se por inflamação intestinal crônica não

infeciosa e manifestam-se clinicamente por diarreia, dor abdominal, perda ponderal e náuseas. A mortalidade é baixa e geralmente acontece nos primeiros anos da doença. Isto ocorre quando há alterações nutricionais, podendo causar desidratação e anemia, que aumentam a morbidade gerada pelas crises de diarreia⁴⁰. Nas doenças de longa duração a mortalidade está associada ao risco de câncer de cólon.

A *Doença de Crohn* caracteriza-se por um envolvimento transmural e descontínuo dos intestinos, podendo atingir todo o tubo digestivo. Sua incidência nas últimas décadas vem aumentando. É mais comum na raça branca, iniciando-se mais frequentemente entre os 20 e os 30 anos. Tem um componente genético hereditário importante e prevalência maior em indivíduos HLA-2 +, bem como nos HLA-B27+ quando associada à espondilite anquilosante. A etiologia é desconhecida, conquanto se estudem, além das causas imunes, possíveis causas infecciosas. Observa-se, com frequência, piora ou início da DC associada a crises emocionais. A apresentação clínica da doença varia de acordo com a extensão, a intensidade e as complicações presentes. Acomete, com maior frequência, o íleo terminal e o cólon, iniciando-se tipicamente com crises de diarreia, febre, dor abdominal e emagrecimento. Na evolução, podem surgir complicações locais,

nutricionais e sistêmicas. A doença se agrava e as crises tornam-se mais freqüentes, gerando comprometimento do estado geral e piora da qualidade de vida do indivíduo^{25,29}.

A *Retocolite ulcerativa* consiste em uma inflamação idiopática que envolve a mucosa do cólon e do reto, resultando em friabilidade difusa e erosões com sangramento. Pode, em 40 a 50% dos pacientes, ser limitada ao reto ou ao retossigmóide. Em 30 a 40% dos doentes vai além do sigmóide, não atingindo o cólon em toda a sua extensão e numa minoria, não mais do que 20%, atinge todo o cólon. Os principais sintomas são: diarreia, enterorragia, tenesmo, eliminação de muco e dor abdominal tipo cólica. A doença é caracterizada por períodos de recidiva sintomática e remissões e os sintomas, em geral, permanecem por semanas e até meses. Além disso, há intensa correlação da gravidade com a extensão da doença. Existem manifestações extra-intestinais em aproximadamente 25% dos doentes, incluindo o eritema nodoso, a epiesclerite e a artrite não-deformante oligoarticular, entre outras²⁵.

Apesar de menores avanços na terapia da RU em relação a DC, têm-se tentado melhorias com o uso de salicilatos e imunorreguladores. As tentativas terapêuticas não convencionais incluem nicotina, probióticos, dietas e heparina. Novas tentativas, a partir de estudos em animais, incluem inibição do fator nuclear B e do fator de necrose tumoral alfa (TNF α)¹.

TRATAMENTO

O tratamento deve começar pelo diagnóstico preciso. Este depende do conjunto da história clínica, dos achados de exame físico, endoscópico, radiológico e histológico, assim como dos exames laboratoriais. O resultado desta investigação permite distinguir doença de Crohn de colite ulcerativa; entretanto, em aproximadamente 10% dos pacientes, pelo menos inicialmente, isto não é possível³⁰. Marcadores sorológicos que incluem anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos estarão presentes em aproximadamente 70% dos portadores de colite ulcerativa e anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* em 50% dos portadores de doença de Crohn^{33,35}. Estes marcadores podem auxiliar no diagnóstico daqueles doentes para os quais os critérios habituais não foram suficientes.

O manejo da DII vai depender da gravidade, da extensão e do local envolvido. A dieta elementar tem sido sugerida como tratamento inicial, porém a adesão dos pacientes é baixa, além do que é de alto custo, o que a torna inviável para a maioria dos nossos

doentes^{15,33}. Um grande número de drogas que atuam como antiinflamatórios gerais ou seletivos têm sido empregados, porém consegue-se a remissão das crises, mas não a cura da doença.

O tratamento consagrado da DC é inicialmente clínico. Instituem-se medidas gerais como estas: dieta leve, individualizada, rica em fibras e sintomáticos para cólica e diarreia. As dietas enteral, parenteral parcial ou total são indicadas na DC grave e/ou complicada, principalmente com fístulas, podendo causar remissão da inflamação aguda e melhora da condição nutricional. Os antiinflamatórios mais utilizados na fase aguda são os corticosteróides, podendo levar à remissão da crise e, com menos eficiência, a sulfassalazina. Estudos sobre a eficácia dessas drogas em prevenir recidivas após ressecção intestinal são conflitantes; no entanto o uso da sulfassalazina como droga de primeira escolha pode reduzir o uso de corticosteróides, quando necessários. O uso de imunossuppressores, especialmente a longo-prazo, é controverso. Segundo pesquisa citada por Magalhães, um estudo realizado na Inglaterra com 112 pacientes, acompanhados por 12 anos, não demonstrou nenhum benefício do uso contínuo de azatioprina. A azatioprina tem efeito na fase aguda da DC somente em alguns casos, mas pode prevenir a recidiva da doença. Estudos randomizados, realizados independentemente, mostraram algum benefício dos imunossuppressores em pacientes com DC, sobretudo em reduzir a dependência dos corticosteróides e no tratamento de pacientes com fístulas". Metronidazol pode ser útil na DC em casos selecionados, especialmente para os pacientes com complicações perineais. Antibióticos de largo espectro podem ser utilizados, se houver suspeita de supercrescimento bacteriano ou abscesso e nas complicações perineais. Desse modo, as opções terapêuticas convencionais para a DII são limitadas tanto pela inabilidade em manter a remissão clínica da doença, como pelos efeitos colaterais⁸.

O tratamento cirúrgico é reservado para as complicações da DC, ou quando sintomas graves persistem, mesmo após tratamento intensivo com drogas antiinflamatórias ou imunossupressoras.

A) Terapia convencional

O tratamento convencional compreende o uso do ácido 5-aminosalicílico e de corticosteróides.

a) Ácido 5-aminosalicílico (5-ASA)

Tem boa atividade nos pacientes portadores de doença com atividade moderada de CU e de DC.

Estudos demonstraram que o 5-ASA é funcionalmente ativo, bloqueando a produção de prostaglandinas e leucotrienos, inibindo o peptídeo bacteriano capaz de induzir a quimiotaxia dos neutrófilos e a secreção de adenosina induzida, que retira os metabólicos reativos do oxigênio e talvez inibindo a ativação do fator nuclear K-beta³⁰.

Nos últimos 15 anos uma variedade de novos compostos de 5-aminosalicilatos têm sido avaliados^{13,17,42}. Em geral compostos de 5-aminosalicilatos podem ser selecionados com base na localização da doença. Para pacientes com doença colônica distal, supositórios ou enemas podem ser úteis. Compostos orais com 5-ASA são apropriados para doença colônica proximal. Estes incluem sulfasalazina, olsalazina e mais recentemente a balsalazida. Formulações tópicas podem ser usadas sozinhas ou em combinação com formulações orais, quando a doença é limitada ao cólon esquerdo. Formulações orais de liberação lenta ou pH dependentes podem fornecer concentrações terapêuticas para o cólon proximal ou íleo distal. Assim, comprimidos, revestidos de eudragst, liberam a mesalamina em pH acima de 7, no íleo ou no ceco (Asacol®). Formulações com revestimento de etilcelulose permitem a absorção de água. A água dissolve o 5-ASA que se difunde para fora do comprimido e penetra na luz intestinal. A olsalazina é constituída por 2 moléculas de 5-ASA unidas por um elo azo que utiliza o princípio da redutase bacteriana azo para fracionar a molécula em dois componentes idênticos.

O tratamento de manutenção com 5-ASA pode ser efetivo para manter a remissão da colite ulcerativa.

b) Corticosteróides

Corticosteróides têm sido empregados quando o 5-ASA se mostra ineficiente. Eles provavelmente agem pelas mesmas propriedades funcionais relativas dos processos inflamatórios. Parecem controlar a doença de uma maneira complexa, que pode incluir a modulação de fosfolipase A₂, interleucina 1 (IL-1), fator alfa de necrose tumoral² (TNF- α), molécula-1 de aderência aos leucócitos endoteliais (ELAM-1) e molécula-1 de aderência intercelular (ICAM-1) e a lise dos linfócitos e dos eosinófilos. O uso tópico de corticosteróides, como enemas de hidrocortisona, podem ser usados como alternativa ao 5-ASA para doentes com proctite ulcerativa ou colite ulcerativa distal. Prednisona ou prednisolona oral são usadas com moderação em colites severas, 60 a 80 mg/dia, sendo a administração intravenosa reservada para pacientes graves que requerem hospitalização³⁰. Cuidados espe-

ciais devem ser tomados no uso prolongado de corticosteróides, pois não é infrequente o aparecimento de hipertensão arterial, diabetes e osteoporose.

c) Agentes imunossupressores e imunorreguladores

Tem-se expandido o papel dos imunomoduladores no tratamento de pacientes com DII. Estes agentes são geralmente úteis para pacientes nos quais a dose de corticosteróide não pode ser diminuída ou descontinuada. Estas drogas, da mesma forma que os corticosteróides, expõem os doentes ao risco de infecção oportunista.

1 - Azatioprina e seu metabólico ativo 6-mercaptopurina têm sido usados como agentes imunossupressores para pacientes com DII, apesar dos riscos aumentados para linfoma²². Estudos clínicos têm demonstrado que estes agentes são eficientes para manter a remissão, mas não são efetivos no controle dos casos agudos. Entre os efeitos colaterais relata-se a supressão medular, devendo-se, portanto, monitorar rigorosamente a contagem dos leucócitos. O mecanismo de ação desta droga permanece desconhecido, mas pode incluir a supressão da geração específica de células T. É uma droga análoga da purina, que inibe competitivamente a biossíntese dos nucleotídeos da purina, mas seu mecanismo de ação não é totalmente conhecido. Apresenta dois tipos de efeitos colaterais: "alérgicos" (não dose dependente): pancreatite, hepatite, febre, *rash*, náuseas, diarreia e mal-estar; e "não alérgicos" (presumidamente dose dependente): leucopenia e algumas formas de hepatite. Fraser et al (2002) avaliaram a eficácia da azatioprina no tratamento da DII. Colheram informações dos pacientes atendidos na clínica Oxford IBD de 1968 até 1999. Foram excluídos os pacientes com tempo de acompanhamento menor do que 12 meses, com início de tratamento com azatioprina em outro serviço ou que receberam azatioprina primariamente para tratamento de outras doenças. O paciente com remissão foi definido como sendo aquele que não precisou de corticoesteróide oral por, no mínimo, 3 meses e o paciente com recidiva como aquele que precisou de corticoesteróide oral ou procedimento cirúrgico. De 2205 pacientes revisados, 622 foram tratados com azatioprina. Destes 272 tinham diagnóstico de DC, 4 de colite indeterminada e 346 de colite ulcerativa. A duração média da série inicial de tratamento foi de 634 dias, e houve remissão completa em 45% dos paciente com DC e 58% com CU. Para os 424 paci-

entes que foram tratados por mais seis meses, a remissão foi ainda maior: 64% e 87%, respectivamente. Consideraram como fatores que favoreceram a remissão os seguintes: a DI ser colite ulcerativa, neutropenia e maior volume celular médio. Dos 324 pacientes que tiveram remissão, 250 a mantiveram durante o tempo de tratamento. Dos 222 pacientes que pararam de tomar azatioprina, enquanto ainda estavam em remissão, observaram que: 63% mantiveram a remissão, após 12 meses; 44%, após 24 meses; 34%, após 36 meses; 28%, após 48 meses; e 25%, após 60 meses. Concluíram que a azatioprina é um tratamento efetivo para DC e CU e que sua eficácia é razoavelmente bem sustentada por no mínimo cinco anos com toxicidade mínima, sem óbitos por sepsis devido à neutropenia¹⁰.

2 - Methotrexate, antagonista do ácido fólico, tem sido usado para a doença de Crohn, mostrando-se menos útil para a colite ulcerativa. O mecanismo de ação parece ser a inibição da IL-1 através do mimetismo molecular com diidrofolato redutase. Fraser et al (2002) reviram 70 pacientes, 48 com DC e 22 com CU. A duração média do tratamento foi de 17 semanas e a dose média usada foi de 20mg/semana. A remissão aconteceu em 34 dos 55 pacientes que completaram 3 meses de tratamento (62%). Após parada do tratamento de 1 ano, apenas 12% dos pacientes mostravam-se assintomáticos¹¹.

3 - Ciclosporina: pode ser efetiva no tratamento de colites ulcerativas severas, em pacientes hospitalizados que necessitam de proctocolectomia. Este agente age, provavelmente, pelo bloqueio da ativação dos linfócitos. O mecanismo de ação parece ser a transcrição inibida de interleucina-2 e de seu receptor nos linfócitos T auxiliares e a produção de fatores que ativam as células B e de gama-interferon pela células T auxiliares. Altas doses podem alcançar o controle da doença. É indicada quando a terapia com altas doses de corticosteróides não alcançou resultado. Ciclosporina é usualmente administrada por 7 a 10 dias, por via intravenosa na dose de 4mg/kg/dia e depois por via oral^{5,20,27}. Os efeitos adversos associados à ciclosporina incluem hipertensão, nefrotoxicidade, tremores, hiperplasia gengival, hirsutismo, disfunção hepática (rara) e crises convulsivas.

d) Novos esteróides

A budesonida possui 100 vezes mais afinidade pelos receptores esteróides do que a hidrocortisona. Tem sido usada sob a forma de enemas com bons resultados para o tratamento de colite distal, com doses de 2mg/100ml de enema, 2 vezes ao dia²³.

Terapias em fase experimental

Dieta

Apesar das dietas ricas em fibras serem recomendação consagrada para pacientes com doença de Crohn não complicada, existem informações contraditórias a respeito. Entre as recomendações dietéticas, aquela à qual comumente se atribui importância para portadores de DII, é a redução do consumo de produtos derivados de leite⁹.

Detectou-se que pacientes com DC ingerem mais carboidratos refinados e ácidos graxos e menor quantidade de frutas e vegetais²⁶. Além disso, a DC tem sido descrita com maior frequência nos países desenvolvidos, nos quais é maior o consumo de alimentos industrializados e maior nas áreas urbanas do que nas rurais²⁵⁻⁶. Estudo realizado na Irlanda concluiu que pacientes com DC submetidos à dieta reduzida em micropartículas, como aditivos químicos não-nutrientes e contaminantes do solo, apresentaram significativa redução da atividade da doença e da necessidade de corticosteróides, quando comparados àqueles submetidos à dieta comum²⁶.

Estudo multicêntrico prospectivo, realizado na Inglaterra, para testar o efeito da dieta, durante dois anos, com 372 pacientes portadores de doença de Crohn ativa ou com atividade inflamatória leve, não detectou diferença significativa na evolução dos pacientes que receberam dieta branda com permissão de ingestão de açúcar, com a dose que usaram dieta de fibra, sem açúcar²⁵.

Citocinas e Anticitocinas

As citocinas são agentes pleiotrópicos com efeitos pró-inflamatórios e imunossupressores poderosos. De modo geral, há quatro meios principais para reduzir os efeitos de uma citocina:

- 1.º bloqueio da produção => ciclosporina e tacrolimus interferem na transcrição do gene da IL-2;
- 2.º inibição do processo intracelular que produz a proteína ativa => peptídeos metilcetonas que inibem a enzima de conversão da IL-1 β /ácido hidroxâmico, inibindo a liberação proteolítica de TNF- α ligado a célula;
- 3.º neutralização da citocina na circulação => anticorpos; receptores solúveis; e

4.º bloqueio de receptor => anticorpos; receptores antagonísticos.

Interleucina 1

Citocina pró-inflamatória que existe em três formas: IL-1 α , IL-1 β (biologicamente ativas) e IL-1ra (para o receptor antagonista da IL-1 - dois tipos de receptor: IL-1RI e RII - que não têm atividades biológicas). Em estudos com animais a administração de IL-1ra reduziu a inflamação intestinal em animais com colite e diminuiu a mortalidade por choque séptico.

Proteína antagonista do receptor da Interleucina-1 (IL-1ra)

Recentes avanços da terapia gênica humana criaram grande interesse na tentativa oral de transferência genética para induzir a produção e a secreção de peptídeos e proteínas naturais pelas células intestinais. Estudo de Henderson, no qual o IL-1ra mostrou potencial efeito terapêutico na DII, serviu como proteína modelo para a liberação gastrointestinal. Demonstrou a síntese e a liberação, *in vivo*, de uma proteína terapêutica, com o uso de células intestinais epiteliais, indicando que essa tentativa de terapia gênica pode ser útil não somente no tratamento da DII, mas pode ter um considerável potencial para terapia oral de liberação protéica¹⁸.

Interleucina 2 (IL-2)

Há relato de dois pacientes com DC com remissão por 4 e 9 anos após terapia com IL-2. Ao sofrerem reativação sintomática da doença, receberam altas doses de IL-2, mas houve necessidade de intervenção cirúrgica³⁸.

Interleucina 10 (IL-10)

A IL-10 é secretada por muitas células, incluindo as células T helper (Th), monócitos/macrófagos, células dendríticas, células B e queratinócitos. Essa citocina suprime a inflamação por vários mecanismos imunológicos, incluindo a redução da expressão de HLA classe II, redução da secreção de IL-2 pelas células T e diminuição de outras citocinas como fator de necrose tumoral e interleucina 8 (IL-8) pela ativação de monócitos e macrófagos.

A deficiência do gene da IL-10, em ratos, propicia o desenvolvimento de inflamação transmural do intestino, lembrando a doença de Crohn. Este tipo de inflamação é agravado pela presença de bactérias na luz intestinal e pode ser prevenida com a administração de IL-10.

Sabe-se que ratos deficientes em IL-10 desenvolvem enterocolite crônica. Vários modelos, nos quais

se administrou IL-10 a ratos, demonstraram o efeito preventivo dessa interleucina na inflamação; no entanto não alcançaram efeito terapêutico sobre a inflamação instalada. Se esta conclusão se confirmar por outros estudos, poderemos concluir que a IL-10 poderá ser usada na prevenção das recidivas da DII ativa¹⁹.

Segundo Steidler *et al* (2000), os testes clínicos para tratamento de DII com IL-10 têm-se mostrado promissores. Através de experimentos com ratos, a bactéria *Lactococcus lactis*, desenvolvida geneticamente, mostrou-se eficaz como um novo método de secreção de IL-10. A bactéria Gram positiva *L. lactis*, principalmente usada para produzir alimentos fermentados, não é invasiva nem patogênica. A administração intragástrica desta nova bactéria, promovendo a secreção de IL-10, causou redução de 50% da ocorrência de colite em ratos induzidos com dextran sulfato de sódio e preveniu o início de colite em ratos tratados com IL-10. Esse método pode ser potencialmente útil como alternativa da terapêutica sistêmica da DII⁴⁰.

Matsumoto *et al* (2001) compararam a severidade da DII em três grupos de ratos, para determinar o efeito das bactérias produtoras de ácido láctico (bifidobactéria e lactobacilos) na prevenção de DII em ratos da raça SAMPI/Yit. Os 72 animais usados foram divididos em grupos alimentados diariamente por sonda gástrica com: solução salina, leite não fermentado e um último com leite fermentado contendo bactérias ácido láctico (LAB). Os animais foram sacrificados na vigésima semana, quando os escores da DII dos três grupos foram comparados através dos seguintes parâmetros: histologia da doença, peso do tecido ileal, atividade da mieloperoxidase, quantidade de IgG e síntese de citocinas. Como resultado, verificaram diminuição de todos os escores nos ratos alimentados com leite fermentado, quando comparados aos outros dois grupos. Notaram baixa na regulação da síntese de TNF- α e interferon-gama (IFN- γ), ao contrário da IL-10, cuja síntese foi supra-regulada em ratos alimentados com leite fermentado. Sabe-se que a IL-10 é importante na prevenção da inflamação mediada pelas células T no trato gastrointestinal. Para eles a administração diária do leite fermentado com bactérias ácido láctico é benéfica no tratamento e na prevenção da doença inflamatória intestinal e este efeito pode ser modulado pela estabilização imunológica da mucosa por essas bactérias. Além disso, elas reduzem a capacidade de colonização por bactérias patogênicas em decorrência da produção de ácido e diminuição do pH no trato gastrointestinal²⁸.

Estudos clínicos multicêntricos demonstraram que a IL-10 não promoveu remissão significativa ou

melhora clínica, comparada ao grupo placebo, quando administrada a pacientes com doença de Crohn moderada ou refratária e a pacientes submetidos à ressecção ileocolônica para prevenção da recorrência pós-operação, analisada por via endoscópica¹⁹.

Novas lesões da DC ocorrem mais precocemente após ressecção e anastomose ileal ou ileocolônica. Através de um estudo duplo-cego, COLOMBEL et al (2001) avaliaram a segurança e a tolerância da IL-10 (Tenovil[®]) na DC em pacientes que se submetem à ressecção ileal ou ileocolônica curativa e à anastomose primária ileal até 2 semanas após a cirurgia. Vinte e dois pacientes foram medicados com 4pg/kg de Tenovil[®], via subcutânea, uma vez por dia; 21 pacientes com 8mg/kg duas vezes por semana e 22 pacientes com placebo, 1 vez ao dia ou 2 vezes por semana. Realizaram ileocolonoscopia após 12 semanas de tratamento e observaram, na maioria dos pacientes, eventos adversos de severidade leve a moderada, com igual distribuição entre os grupos. Foram avaliados por via endoscópica 37 pacientes dos grupos medicados com Tenovil[®] e 21 do grupo placebo. Na 12^a semana, 11 dos 21 pacientes (52%) do grupo placebo tiveram lesões recorrentes, em comparação com 17 dos 37 pacientes (46%) do grupo usado com Tenovil[®]. Na endoscopia, a incidência de severidade foi similar em ambos os grupos (9%). Concluíram que o tratamento com Tenovil[®] por 12 semanas consecutivas em pacientes com DC depois da ressecção intestinal foi seguro e bem tolerado; e contudo nenhuma evidência de prevenção de recorrência endoscópica da DC por Tenovil[®] foi observada⁶.

A IL-10 exerce ação antiinflamatória por reprimir muitos efeitos biológicos do interferon-gama (IFN- γ). As concentrações plasmáticas de IFN- γ e neopterin (um derivado do pirazino-pirimidino, principalmente produzido por monócitos e macrófagos) estão aumentadas em pacientes com DC ativa e correlacionam-se com a atividade clínica da doença. Estudo duplo-cego em humanos observou os efeitos da administração da IL-10 humana recombinante na produção de IFN- γ em pacientes com leucocitose. Analisaram pacientes com DC crônica ativa que receberam IL-10 humana recombinante por via subcutânea (n=44) ou placebo (n=10) e pacientes com DC leve a moderada, que foram tratados com IL-10 SC (n=52) ou placebo (n=16), diariamente, por 28 dias. A formação de IFN- γ foi estimulada por lipopolissacarídeos ou fito-hemoaglutinina (PHA) e as concentrações de neopterin e nitrito/nitrato foram mensuradas no soro, enquanto as células vermelhas foram investigadas an-

tes da terapia, durante a terapia e depois da terapia com IL-10. Como resultado, no primeiro grupo a dose mais alta de IL-10 (20pg/kg) causou um aumento significativo de neopterin no soro no 15^o e 29^o dia em comparação com os níveis do pré-tratamento. Nenhuma mudança foi observada nos níveis de nitrito e nitrato. Em pacientes com DC moderada, o tratamento com 20pg/kg de IL-10 resultou em aumento significativo na indução de PHA produzindo IFN- γ . Concluíram que altas doses de IL-10 super-regula a produção de IFN- γ e de neopterin. Esse fenômeno pode ser responsável pela falta de eficiência das altas doses de IL-10 no tratamento da DC crônica ativa ou de leve a moderada⁴⁴.

Fumantes intermitentes e aqueles que reiniciaram a prática do fumo, depois de um período de abstinência, freqüentemente melhoraram da sintomatologia da RU, sugerindo que a ação de fumar tem importância. Na ausência de explicações satisfatórias para esse fenômeno, é sugerido que a nicotina seja um mediador no efeito benéfico da RU, talvez agindo na manifestação neuromotora da inflamação aguda. Esta observação levou à avaliação da nicotina como um potencial agente terapêutico. Segundo Spurgeon (1999), pesquisadores canadenses estão tendo sucesso com a produção de uma planta de tabaco que possui um gene que expressa a citocina IL-10. Eles esperam produzir citocina suficiente para desenvolver uma vacina antiinflamatória via oral para a DII e para outras doenças auto-imunes, já que produzir sinteticamente a citocina para o tratamento oral teria um custo muito elevado³⁹.

Interleucina 11 (IL-11)

A IL-11 estimula a proliferação celular em vários tecidos, até mesmo no intestinal. Protege as células da mucosa em várias situações de dano intestinal e tem efeito trófico sobre as vilosidades após ressecção maciça do intestino. Possui sinergismo com as interleucinas 3, 4, 7, 12, 13, SCF e GM-SCF¹⁶.

Vários estudos demonstraram que a IL-11 protege a integridade da mucosa intestinal, em ratos. Em estudos experimentais a IL-11 estimulou a proliferação de células das criptas, reduziu a incidência de sepse e aumentou a sobrevivência associada à proteção da arquitetura celular intestinal em modelos murinos submetidos à lesão por quimioterapia e radioterapia¹⁵.

Estudos humanos randomizados, controlados com placebo, que avaliaram o uso de IL-11 em pacientes com DC, sugeriram que a IL-11 pode ser útil adjuvante em várias condições associadas ao dano gastrointestinal, como em pacientes submetidos à radiação

agressiva, grandes queimados, choque endotóxico, enterocolite necrotizante infantil e outras formas de dano intestinal isquêmico, na maximização da adaptação intestinal em pacientes com síndrome do intestino curto e na própria DII; no entanto são necessários estudos clínicos adicionais para se testar a eficácia desse tratamento¹⁴⁻⁵.

Talidomida

Dois estudos demonstraram que a talidomida reduz sintomas em pacientes com DC refratária à terapia convencional, mas seu mecanismo de ação é desconhecido. Um possível mecanismo seria o da supressão do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), considerado o agente central no processo inflamatório da DC e encontrado em grande concentração sérica nos portadores dessa doença. As funções do TNF- α incluem: indução ao acúmulo de neutrófilos, formação de granuloma, aumento da aderência de moléculas nas células endoteliais, efeitos pró-coagulação e aumento da permeabilidade intestinal; no entanto a ação da talidomida sobre outras citocinas ainda não havia sido estudada.

Em estudo clínico experimental com o objetivo de investigar a influência da talidomida na produção de TNF- α , IL1, IL-6 e IL-12 em 10 pacientes com DII, refratários à terapia convencional, administraram 300mg de talidomida diariamente por 12 semanas. Observaram que a talidomida, além de diminuir os níveis de TNF- α , também reduziu significativamente a produção de IL-12 pelas células mononucleares da lâmina própria intestinal².

A IL-12 é uma citocina imunorreguladora com envolvimento central na indução da resposta imune celular. Recentemente, um estudo demonstrou que o anticorpo anti-IL-12 evitou a colite induzida em animais, sugerindo que esta citocina também tenha importante papel na patogênese da DII. A combinação da inibição da TNF- α e da IL-12 pode explicar por que a talidomida é mais efetiva que outros inibidores seletivos de um único mecanismo inflamatório.

Apesar de a talidomida ser menos eficaz que outras terapias recentes como o Infliximab, análogos dessa droga, com atividade anti-TNF- α aumentada, vêm sendo desenvolvidos, supondo-se que sejam menos tóxicos e teratogênicos,² e podendo vir a servir de opção terapêutica no futuro.

Interferon-Alfa (IFN- α)

Tem sido uma das mais bem sucedidas citocinas terapêuticas na prática clínica: infecções virais crônicas (hepatite B e C) e malignidades hemato-

lógicas (leucemia, sarcoma de Kaposi, carcinoma da célula renal e melanoma maligno). Seus efeitos colaterais não são tão graves quanto os das IL-1 e IL-2. O principal efeito colateral é a indução de uma doença semelhante ao resfriado²¹.

Interleucina 18 (IL-18)

É uma nova citocina que exerce papel de importante mediador das respostas de Th1. É também importante regulador da inflamação, que pode atuar em outras células e regular a atividade da IL-1. A IL-18 é um potente amplificador da síntese de IFN- γ pelas células T e NK. Recentemente, estudos mostraram taxa aumentada de RNA da IL-18 e de sua proteína em pacientes com DII. A IL-18 e a IL-12 possuem sinergismo e contra-regulação, aumentando dramaticamente a produção de IFN- γ e células T, em comparação do seu uso isolado. Quando administradas juntas, são capazes de induzir DII em ratos.

Na tentativa de compreender a função da IL-18 na DII, usou-se proteína de ligação a IL-18 (IL-18bp) para bloquear a IL-18 em colite induzida em ratos pela administração de dextran sulfato de sódio por 7 dias na água potável *ad libitum*, o que causou significativa atenuação da colite, reduzindo a inflamação celular (diminuição das células T infiltrativas e da taxa de IFN- γ), com redução também da perda de peso, do edema, da ulceração e da destruição das criptas³⁶.

1,25-Diidroxicolecalciferol

Foram identificados receptores para a vitamina D nas células mononucleares do sangue periférico e em células CD4+ Th, sugerindo a influência da vitamina D no sistema imunológico. Em estudo *in vitro*, evidenciou-se que a vitamina D ativa (1,25-diidroxicolecalciferol) inibiu a produção de IL-2, IFN-gama, TNF- α e a proliferação de células T helper tipo 1 (Th1)1.

A vitamina D é um potente regulador do sistema imunológico em geral e especificamente das células T.

Cantorna et al. (2000) fizeram um trabalho experimental que teve como objetivo testar se estado, dose e quantidade da vitamina D influenciava, no organismo, a taxa de prevalência da DII. Os ratos transgênicos IL-10 KO, que espontaneamente desenvolvem DC e seu grupo controle, ratos Wildtype, não IL-10 deficientes, foram divididos em grupos que receberam dieta deficiente em vitamina D e dieta suficiente ou dieta com suplemento de vitamina D ativa. O grupo IL-10 KO deficiente desenvolveu diarreia e doença severa

mais rapidamente, levando à mortalidade, na nona semana de vida, de 15 dos 26 ratos com dieta deficiente, ou seja, 58% dos animais. Já no outro grupo IL-18 KO com suplemento, os ratos não desenvolveram diarreia, doença severa nem morreram. Este grupo teve taxas de cálcio sérico mais elevadas e menor inflamação intestinal do que aquele; no entanto não foram encontradas diferenças significativas na taxa de hemoglobina e no número de eritrócitos. Concluíram que a vitamina D preveniu e amenizou os sintomas da DII experimental em ratos⁴.

Antioxidantes

Estudo em humanos analisou a influência de três antioxidantes (Butylated hydroxyanisole, tetrahydrocortisol e nordihydroguaiaretic acid) na produção de FNT e de IL-1, IL-6 e IL-8 (medidos pelo método ELISA) por células mononucleares periféricas e comparou com biópsias de mucosas colônicas inflamadas de portadores de DII. Observou-se queda na produção de IL-1 e IL-6 pelas células mononucleares periféricas em cerca de 50% do grupo controle. Ainda assim, não houve queda de IL-1 e IL-8 nas peças de biópsias, conquanto tenha havido inibição de IL-1 e, em certo grau, de FNT. Destaca-se que o efeito inibidor de citocinas dos antioxidantes parece mais pronunciado na RU que na DC³².

Antibióticos

Ensaios clínicos empíricos reconhecem a utilidade de antibióticos para o tratamento de pacientes com DC⁴¹. O mesmo não foi verificado em pacientes com RU⁴⁵. Metronidazol pode ser útil em pacientes com DC que se apresentam com fístulas perianais, porém altas doses são necessárias (750 mg, 3 vezes ao dia). Claritromicina e ciprofloxacina são citados, mas pouco se sabe de suas eficácias.

Extrato polifenol de chá verde (Green Tea Polyphenol Extract)

Foi descrito que o extrato polifenol (EP) reduz a produção do fator de necrose tumoral (FNT- α) induzido por endotoxina e a letalidade em ratos e inibe a resposta inflamatória. Estudo experimental examinou a ação do EP sobre a atividade da DII em 8 ratos deficientes em IL-2 (IL-2^{-/-}), que foram aleatoriamente submetidos à dieta comum e água (grupo controle) ou dieta comum e água com EP (5g/L) por 6 semanas. Em uma semana, houve importante redução da produção de interferon- γ e FNT- α , medidos nas culturas de có-

lon, e no sobrenadante das culturas de linfócitos da lâmina própria dos intestinos dos ratos tratados com EP. Em três semanas, o grupo tratado com EP obteve colite menos intensa (menores escores histológicos de colite e peso de cólon). Isso foi associado com menores níveis plasmáticos de amiloide A, maior ganho de peso e maior hematócrito. Os resultados sugerem que o EP atenua a inflamação em ratos e sugere um possível papel do EP do chá verde no tratamento de doenças inflamatórias crônicas como as DII⁴⁶.

Outras terapias

O óleo de peixe tem ação antiinflamatória, podendo reduzir a frequência dos surtos de doença em pacientes com DC e aumentando os intervalos. Um estudo duplo-cego, controlado com placebo, foi realizado. Neste, doentes receberam 9 cápsulas que continham 2,7g de n-3 ácido graxo ou 9 cápsulas de placebo. Pacientes com DC em regressão que recebem óleo de peixe apresentam maiores períodos de remissão³.

Estudo randomizado controlado com placebo foi realizado com doentes portadores de DC, em que foi empregado hormônio de crescimento (somatotropina) durante 4 meses. Neste estudo utilizaram 5 mg por dia por via subcutânea na primeira semana e após 1,5 mg por dia pela mesma via. Os resultados sugeriram que o hormônio de crescimento poderá ser útil no tratamento da DC; porém esta terapia³⁷ tem o inconveniente de promover cefaléias e edema³⁷.

Pesquisas têm demonstrado que o subtipo gama do receptor ativado do peroxissomo (PPARs) reduz a inflamação em modelos murinos de colites. Um estudo para reconhecer a eficácia potencial do rosiglitazone foi realizado com 15 voluntários, doentes portadores de colite ulcerativa. Depois de 12 semanas de terapia, 4 pacientes (27%) tiveram remissão clínica e destes apenas 3 remissão endoscópica, 4 pacientes apresentaram melhora, sem remissão (27%), 2 foram hospitalizados com piora e 1 precisou ser retirado do estudo por complicações renais²². O rosiglitazone poderá vir a ser útil; porém estudos multicêntricos e ensaios randomizados precisam ser feitos antes de se chegar a uma conclusão.

A percepção de que fumantes apresentavam melhora das DII levou alguns pesquisadores a estudarem os efeitos da nicotina, tanto com uso transdérmico como por enemas. Os resultados levam a crer que será possível a terapia com nicotina para o tratamento da CU, porém estudos controlados precisam ser realizados e os efeitos tóxicos desta substância precisam ainda ser neutralizados^{12,34}.

As novas opções terapêuticas já aprovadas por órgãos competentes

Infliximab

Anticorpos monoclonais (AM) são uma recente e aparentemente promissora opção terapêutica para a DII. São anticorpos específicos produzidos por ratos imunizados e derivados de um único clone de célula B, inicialmente produzido pela fusão de uma célula B com uma célula linfomatososa. Para reduzir eventuais efeitos alérgicos em humanos, esses AM foram submetidos à tecnologia recombinante, tornando-se menos imunogênicos⁸. O Infliximab (Remicade[®]), um anticorpo IgG1 quimérico humano-murino que se liga a um TNF- α livre da membrana, está licenciado para uso em doença de Crohn resistente ou complicada com fistula. Um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, que forneceu uma única dose intravenosa de Infliximab (5mg/kg) a pacientes já sob tratamento convencional com doses estáveis de corticóide ou azatioprina, demonstrou *melhora clínica*, em quatro semanas, de 81% desses pacientes, e de somente 20% nos que receberam placebo. *Remissão clínica* ocorreu em 33% nos primeiros e em 4% no grupo placebo. O Infliximab também foi capaz de manter benefícios clínicos por 8 semanas depois de doses repetidas (10mg/kg a cada 8 semanas), corroborados por melhora endoscópica, histológica e imunológica. Melhora substancial também foi descrita nos casos de DC complicada com fistulas após três doses de Infliximab, em relação ao controle. Apesar dos resultados encorajadores, o uso de Infliximab pode acarretar: anti-anticorpos (3-15%), reações alérgicas agudas às infusões (5%), reação de hipersensibilidade retardada com mialgia, artralgia, *rash* e febre (25%). Numa reexposição à droga, após 2-4 anos, apareceram doenças linfoproliferativas. Também se suspeita da relação do Infliximab com lupus e tuberculose extrapulmonar.

CDP571, um anticorpo monoclonal IgG4 anti-TNF- α humanizado, também parece ser efetivo em casos de moderados a graves da doença de Crohn. Os

melhores benefícios foram obtidos em casos mais severos, freqüentemente com associação do Infliximab como adjuvante no tratamento; no entanto os custos permanecem elevados e ainda está por se esclarecer o melhor protocolo para sua utilização⁸.

Estudo multicêntrico (Israel, Europa e E.U.A) com 355 pacientes concluiu que o uso prolongado de Infliximab pode beneficiar portadores de DC. Pacientes que responderam, em duas semanas, a uma dose de 5mg/kg de Infliximab, receberam mais duas doses da droga e então foram aleatoriamente divididos em três grupos, que receberam doses repetidas de placebo, de 5mg/kg de Infliximab, ou de 10mg/kg de Infliximab. A remissão da doença, após um mês, foi duas vezes maior nos que receberam Infliximab em relação ao grupo placebo. Aqueles também sustentaram melhora por muito mais tempo e demonstraram maior tendência a descontinuar a terapia com corticosteróide. Além disso, alcançaram bons resultados com o retratamento quando necessário e a resposta foi mais prolongada usando a dose de 10mg/kg, tanto no re-tratamento quanto na terapia de manutenção¹⁷.

Dois ensaios demonstraram a eficácia do Infliximab em pacientes com doença de Crohn^{30,42}. No primeiro, aproximadamente dois terços dos pacientes com DC, com moderada atividade e que receberam uma única infusão do medicamento, tiveram redução do seu escore. Destes, aproximadamente a metade deles tiveram remissão clínica. No segundo estudo, pacientes com doença perianal ou fístulas cutâneas receberam 3 infusões com bons resultados.

Embora o uso do infliximab se mostre interessante para os doentes portadores de DC, seu uso para os portadores de RU permanece incerto.

CONCLUSÃO

Consideráveis progressos têm sido feitos na terapêutica das DII, contudo é preciso reconhecer a fisiopatologia destas doenças para finalmente poder alcançar o tratamento adequado.

SUMMARY: The therapeutic options to inflammatory bowel diseases, Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), promote the remission of the crisis but not its cure. Between the best well-known therapies we find: sulfasalazine, 5-aminosalicylic acid (5-ASA), the corticosteroids, immunosuppressive and immunoregulatory agents (azathioprine, mercaptopurine, methotrexate, cyclosporine). Many studies are being made with new therapeutic agents such as: cytokines and anti-cytokines (IL-1, IL-2, IL-10, IL-11, IL-12, IL-18), interferon-alpha and gamma (IFN- α and IFN- γ), anti-therapy (thalidomide, green tea polyphenol extract), vitamin D, antibiotics and probiotics, nicotine and fish oil. In this paper we reviewed these therapeutic options.

Key words: inflammatory bowel diseases. Crohn's disease. ulcerative Colitis

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bauditz J, Wedel S, Lochs H. 1,25-dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. **J Nutr** 2000; 130:2648-52.
2. Bauditz J, Wedel S, Lochs H. Thalidomide reduces tumours necrosis factor (alpha) and interleukin 12 production in patients with chronic active Crohn's disease. **Gut** 2002; 50:196-200.
3. Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, Pera A, Boschi S, Miglioli M. Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. **N Engl J Med** 1996; 334:1557-60.
4. Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. 1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. **J Nutr** 2000; 130:2648-52.
5. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporine in ulcerative colitis: a five-year experience. **Am J Gastroenterol** 1999; 94:1587-92.
6. Colombel JF, Rutgeerts P, Malchow H, Jacyna M, Nielsen OH, Rask-Madsen J, Van Deventer S, Ferguson A, Desreumaux P, Forbes A, Geboes K, Malani L, Cohard M. Interleukin 10 (Tenovil) in the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. **Gut** 2001; 49:42-6.
7. Damião AOMC, Habr-Gama A. Retocolite ulcerativa idiopática(RCUI). In: Dani R, Castro L de P. **Gastroenterologia Clínica**. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 1993:1037-69.
8. Drewe E, Powell RJ. Clinically useful monoclonal antibodies in treatment. **J Clin Pathology** 2002; 55:81-5.
9. Forbes A. Medical therapy. In: _____. **Clinicians guide to inflammatory bowel disease**. London. **Chapman & Hall Medical** 1998, p.87-136.
10. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azithioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. **Gut** 2002; 50:485-9.
11. Fraser AG, Morton D, McGovern D, Travis S, Jewell DP. The efficacy of methotrexate for maintaining remission in inflammatory bowel disease. **Aliment Pharmacol Ther** 2002; 16:693-7.
12. Green JT, Thomas GA, Rhodes J, Williams GT, Evans BK, Russell MA, Feyerabend C, Rhodes P, Sandborn WJ. Nicotine enemas for active ulcerative colitis: a pilot study. **Aliment Pharmacol Ther** 1997; 11:859-63.
13. Green JR, Lobo AJ, Holdsworth CD, Leicester RJ, Gibson JA, Kerr GD, Hodgson HJ, Parkins KJ, Taylor MD. Balsalazide is more effective and better tolerated than mesalamine in the treatment of acute ulcerative colitis. **Gastroenterology** 1998; 114:15-22.
14. Greenwood-Van MB, Tyler K, Keith Jr JC. Recombinant human interleukin-11 modulates ion transport and mucosal inflammation in the small intestine and colon. **Lab Invest** 2000;80:1269-80.
15. Griffiths AM, Ohlsson A, Sherman PM, Sutherland LR. Meta-analysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn's disease. **Gastroenterology** 1995; 108:1056-67.
16. Grosfeld JL, Du X, Williams DA. Interleukin-11: its biology and prospects for clinical use. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition** 1999; 23:67-9.
17. Hanauer SB, Robinson M, Pruitt R, Lazenby AJ, Persson T, Nilsson LG, Walton-Bowen K, Haskell LP, Levine JG. Budesonide enema for the treatment of active, distal ulcerative colitis and proctitis: a dose ranging study. **Gastroenterology** 1998; 115:525-32.
18. Henderson AD. Gene delivery. **J Control Release** 1997; 46:75-87.
19. Herfarth H, Scholmerich J. IL-10 therapy in Crohn's disease: at the crossroad. **Gut** 2002; 50:146-7.
20. Hermida-Rodriguez C, Cantero Perona J, Garcia-Valderrama R, Pajares Garcia JM, Mate-Jimenez J. High-dose intravenous cyclosporine in steroid refractory attacks of inflammatory bowel disease. **Hepatogastroenterology** 1999; 46:2265-8.
21. Kuby J. Cytokines. In: Immunology. 2.ed. Kuby J. New York. W.H. Freeman. 1994; p.320-1.
22. Lewis JD, Lichtenstein GR, Stein RB, Deren JJ, Judge TA, Fogt F, Furth EE, Demissie EJ, Hurd LB, Su CG, Keilbaugh SA, Lazar MA, Wu GD. An open-label trial of the PPAR-gamma ligand rosiglitazone for active ulcerative colitis. **Am J Gastroenterol** 2001; 96:3323-8.
23. Lindgren S, Löfberg R, Bergholm L, Hellblom M, Carling L, Ung KA, Shiöler R, Unger P, Wallin C, Strom M, Persson T, Suhr OB. Effect of budesonide enema on remission and relapse rate in distal ulcerative colitis and proctitis. **Scand J Gastroenterol** 2002; 37:706-10.
24. Loftus Jr EV, Sandborn WJ. Lymphoma risk in inflammatory bowel disease: influences of referral bias and therapy. **Gastroenterology** 2001; 121:1239-42.
25. Magalhães AFN. Doença de Crohn(CH). In: Gastroenterologia Clínica. Dani R, Castro L de P. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 1993, p.765-76.
26. Mahmud N, Donald GW. The urban diet and Crohn's disease: is there a relationship? **Eur J Gastroenterol Hepatol** 2001;13:93-5.
27. McCormack G, McCormick PA, Hyland JM, O'Donoghue DP. Cyclosporin therapy in severe ulcerative colitis: is it worth the effort? **Dis Colon Rectum** 2002; 45:1200-5.
28. Matsumoto S, Watanabe N, Imaoka A, Okabe Y. Preventive effects of bifidobacterium- and lactobacillus- fermented milk on the development of inflammatory bowel disease in senescence-accelerated mouse P1/Yit strain mice. **Digestion** 2001; 64:92-9.
29. Peakman M, Vergani D. Terapias de Base Imunológica. In: _____. **Imunologia básica e clínica**. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 1999, p.292-303.
30. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. **N Engl J Med** 2002; 347(6):417-29.
31. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hagezand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, vanDeventer SJ. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. **N England J Med** 1999; 340:1398-405.
32. Reimund JM, Allison AC, Muller CD, Dumont S, Kenney JS, Baumann R, Duclos B, Poindron P. Antioxidants inhibit the in vitro production of inflammatory cytokines in Crohn's disease and ulcerative colitis. **Eur J Clin Invest** 1998; 28:145-50.
33. Rigaud D, Cosnes J, Le Quintrec Y, Rene E, Gendre JP, Mignon M. Controlled trial comparing two types of enteral nutrition in

- treatment of active Crohn's disease: elemental versus polymeric diet. **Gut** 1991; 32:1492-7.
34. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Offord KP, Lawson GM, Petersen BT, Batts Kp, Croghan IT, Dale LC, Schroeder DR, Hurt RD. Transdermal nicotine for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Ann Intern Med** 1997; 126:364-71.
35. Saxon A, Shanahan F, Landers C, Ganz T, Targan SA. A distinct subset of antineutrophil cytoplasmic antibodies is associated with inflammatory bowel disease. **J Allergy Clin Immunol** 1990; 86:202-10.
36. Sivakumar PV, Westrich GM, Kanaly S, Garka K, Born TL, Deny JM, Niny JL. Interleukin 18 is a primary mediator of the inflammation associated with dextran sulphate sodium induced colitis blocking interleukin 18 attenuates intestinal damage. **Gut** 2002;50:812-20.
37. Slonim AE, Bulone L, Damore MB, Goldberg T, Wingertzahn MA, McKinley MJ. A preliminary study of growth hormone therapy for Crohn's disease. **N England J Méd** 2000; 342:1664-8.
38. Sparano JA, Brandt LJ, Dutcher JP, Dubois JS, Atkins MB. Symptomatic exacerbation of Crohn's disease after treatment with high-dose interleukin-2. **Ann Intern Med** 1993;118:617-8.
39. Spurgeon D. Tobacco could be used to produce interleukin 10. **BMJ** 1999;319:24.
40. Steidler L, Hans W, Schotte L, Neiryneck S, Obermeier F, Falk W, Fiers Walter, Remaut E. Treatment of murine colitis by *Lactococcus lactis* secreting interleukin-10. **Science** 2000; 289:352-4.
41. Sutherland L, Singleton J, Sessions J, Hanauer S, Krawitt E, Rankin G, Summers L, Mekhjian H, Greenberger N, Kelly, M. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. **Gut** 1991; 32:1071-5.
42. Sutherland LR, Rotly DE, Beck PL. Alternatives to sulfasalazine: a meta-analysis of 5-ASA in the treatment of ulcerative colitis. **Inflamm Bowel Dis** 1997; 3:65-78.
43. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor a for Crohn's disease. **N Engl J Med** 1997; 337:1029-35.
44. Tilg H, van Montfrans C, van den Ende A, Kaser A, van Deventer SJ, Schreiber S, Gregor M, Ludwiczek O, Rutgeerts P, Gasche C, Koringsberger JC, Alren L, Kuhn I, Cohrard M, LeBeaut A, Grint P, Weiss G. Treatment of Crohn's disease with recombinant human interleukin 10 induces the proinflammatory cytokine interferon gamma. **Gut** 2002;50:191-5.
45. Turunen UM, Farkkila MA, Hakala K, Seppälä K, Sivonen A, Ogren M, Vuoristo M, Valtoren W, Miettinen TA. Long-term treatment of ulcerative colitis with ciprofloxacin: a prospective, double-blind, placebo-controlled study. **Gastroenterology** 1998; 115:1072-8.
46. Varilek GW, Yang F, Lee EY, deVilliers WJS, Zhong J, Oz HS, Westberry KF, McClain CJ. Green tea polyphenol extract attenuates inflammation in interleukin-2-deficient mice, a model of autoimmunity. **J. Nutr** 2001;131:2034-9.

Endereço para correspondência:

Maria de Lourdes Pessole Biondo Simões
Rua Ari José Valle, 1987 - Santa Felicidade
82030-000 - Curitiba (PR)
Telefones: 0XX41.297.43.59 ou 9991.55.66
E-mail: biondo@avalon.sul.com.br