



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ - CAMPUS DE CASCAVEL
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS E FARMACÊUTICAS
MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**POTENCIAL TERAPÊUTICO DE SISTEMAS MATRICIAIS DO ÁCIDO 5-
AMINOSALICÍLICO NO TRATAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS
INTESTINAIS: REVISÃO SISTEMÁTICA**

SUELEN ELOISE SIMONI

CASCAVEL - PR

2018

SUELEN ELOISE SIMONI

POTENCIAL TERAPÊUTICO DE SISTEMAS MATRICIAIS DO ÁCIDO 5-AMINOSSALICÍLICO NO TRATAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS: REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Oeste do Paraná, *campus* de Cascavel, em cumprimento parcial aos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas na linha de pesquisa Fármacos e Medicamentos.

Orientador (a): Dr. Helder Lopes Vasconcelos

CASCADEL - PR

2018

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
(Sistema de Bibliotecas - UNIOESTE)

S619p	<p>Simoni, Suelen Eloise. Potencial terapêutico de sistemas matriciais do ácido 5-aminosalicílico no tratamento de doenças inflamatórias intestinais: revisão sistemática / Suelen Eloise Simoni.--- Cascavel (PR), 2018. x, 57 f.:il.</p> <p>Orientador (a): Prof. Dr. Helder Lopes Vasconcelos. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Campus de Cascavel, 2018, Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas, Programa de Pós-Graduação Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Inclui Bibliografia</p> <p>1. Ácido 5-aminosalicílico. 2. Mesalazina. 3. Sistemas Matriciais. 4. Colite Ulcerativa. 5. Revisão Sistemática. I. Vasconcelos, Helder Lopes. II. Universidade Estadual do Oeste do Paraná. III. Título</p>
-------	--

CDD 615.1

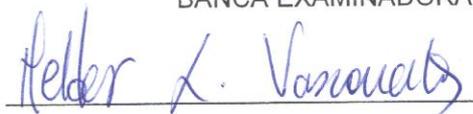
SUELEN ELOISE SIMONI

POTENCIAL TERAPEUTICO DE SISTEMAS MATRICIAS DO ÁCIDO 5-AMINOSALICÍLICO NO TRATAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS: REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *strictu sensu* em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual do Oeste do Paraná como pré-requisito para obtenção do título de mestre(a) em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Fármacos e medicamentos.

Orientador: Prof. Dr. Helder Lopes Vasconcelos

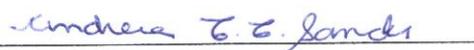
BANCA EXAMINADORA:



Prof. Dr. Helder Lopes Vasconcelos
Universidade Estadual do Oeste do Paraná

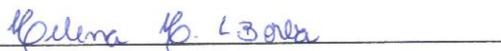
UNIOESTE

Orientador



Prof. Dra. Andreia Cristina Conegero Sanches
Universidade Estadual do Oeste do Paraná

UNIOESTE



Pra. Dra. Helena Hiemisch Lobo Borba
Universidade Federal do Paraná

CASCADEL – PR
2018

BIOGRAFIA RESUMIDA

Suelen Eloise Simoni, natural de Umuarama, Paraná, Brasil, nascida no dia 26 de março de 1992, formou-se em Farmácia na Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE, *campus* de Cascavel em dezembro de 2014. Ingressou no Programa de Pós-graduação *stricto sensu* em nível de mestrado em Ciências Farmacêuticas no ano de 2016. Desenvolve projeto experimental de dissertação junto à linha Fármacos e medicamentos, orientada pelo professor Dr. Helder Lopes Vasconcelos.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a qualquer pessoa que acredite no potencial acadêmico de enriquecer cientificamente, socialmente e economicamente qualquer ambiente em que ele seja trabalhado, valorizado e praticado.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida e a oportunidade de alcançar essa conquista (só Ele sabe o quanto precisei ser forte e paciente esses dois anos);

A meus pais, que convivem com a saudade há tanto tempo, mas que não deixam de acreditar em mim e nos meus sonhos; e por terem criado alguém que está sempre à procura de “sarna pra se coçar”. Obrigada por terem me feito persistente e inquieta, aprendi que comodidade demais não nos leva a lugar nenhum.

A minha família do Mato Grosso do Sul e de Cascavel, que de longe ou perto, sempre estiveram ao meu lado, e observaram minhas alegrias e tristezas sempre com carinho e atenção.

Aos meus colegas da Turma de 2016 do PCF de Ciências Farmacêuticas, pelo sofrimento compartilhado, mas também por toda a ajuda que me proporcionaram.

Ao meu orientador Helder por ter me escolhido na seleção e agora faz parte de mais essa etapa acadêmica da minha vida, como professor e como amigo por muitas vezes.

À Professora Andreia Sanches, por ter me apresentado a Revisão Sistemática ainda na graduação, e com seu entusiasmo e conhecimento, me motivou a tentar esse caminho (que se mostrou prazeroso e enriquecedor).

À Raia Drogasil e à Daiane, minha atual empresa e gerente, que permitiram a mudança do meu horário de trabalho para que eu pudesse estudar e manter vivo esse objetivo; por não ter subestimado minha competência e por ter permitido que eu crescesse, desta forma, não só academicamente, mas também profissionalmente.

SUMÁRIO

RESUMO	vii
ABSTRACT	viii
LISTA DE QUADROS	ix
LISTA DE FIGURAS	x
1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	13
2.1 OBJETIVO GERAL.....	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	14
3.1 DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS (DII).....	14
3.1.1 Doença de Crohn	14
3.1.2 Colites Ulcerativas	15
3.2 REAÇÕES INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS.....	19
3.2.1 Propriedades inflamatórias da Cicloxigenase 2 (COX-2)	19
3.2.2 Propriedades inflamatórias do fator nuclear kappa tipo B (NF-kB)	20
3.3 ÁCIDO 5-AMINOSSALICÍLICO OU MESALAZINA.....	21
3.3.1 Sistemas Matriciais de ácido 5-aminossalicílico	23
3.4 REVISÕES SISTEMÁTICAS E META-ANÁLISES.....	24
4 CAPÍTULO 1 - EFICÁCIA DE ÁCIDO 5-AMINOSSALICÍLICO EM SISTEMA MATRICIAL NO TRATAMENTO DA COLITE ULCERATIVA: REVISÃO SISTEMÁTICA	27
5 CONCLUSÕES GERAIS DA DISSERTAÇÃO	43
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
7 REFERÊNCIAS	45
7.1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	45
7.2 ARTIGO.....	50
ANEXOS	52
ANEXO I – NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA CIENTÍFICA JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY.....	52
ANEXO II – ESTRATÉGIAS DE BUSCA PARA AS BASES DE DADOS PUBMED E EMBASE.....	54
ANEXO III – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ARTIGOS INCLUÍDOS SEGUNDO OS CRITÉRIOS DE RISCO DE VIÉS.....	55

ANEXO IV – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO PELA METODOLOGIA DE JADAD E COLABORADORES.....	56
--	----

POTENCIAL TERAPÊUTICO DE SISTEMAS MATRICIAIS DO ÁCIDO 5-AMINOSSALICÍLICO NO TRATAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS: REVISÃO SISTEMÁTICA

Resumo: O desenvolvimento de novas tecnologias para o tratamento de doenças inflamatórias intestinais, como o ácido 5-aminossalicílico (5-ASA) em sua forma matricial torna-se cada vez mais importante, porque surgem como alternativas em tratamentos sem sucesso ou ainda, influenciam na adaptação a um esquema posológico mais simples. No entanto, não se tem uma conclusão clara sobre a sua superioridade ou equiparação de eficácia aos comprimidos revestidos de liberação modificada, os quais são aplicados em protocolos clínicos de tratamento, nem tampouco sobre a sua segurança e tolerabilidade. Por essa razão, o objetivo dessa dissertação foi realizar uma revisão sistemática, buscando-se através de palavras-chave pré-definidas em base de dados (Pubmed, Science Direct, Embase, Scopus, Web Of Science e Clinical Trials) e também por pesquisa manual, de março de 2016 a dezembro de 2017, trabalhos que comparassem a tecnologia matricial com comprimidos revestidos de liberação retardada, a fim de reunir evidências que demonstrassem a equiparação ou superioridade de eficácia dessa formulação nos parâmetros de remissão clínica e endoscópica nos pacientes que sofrem de colite ulcerativa. No total, três estudos se enquadraram nos critérios de inclusão e foram adicionados a esse trabalho, sendo todos eles de desenho metodológico multicêntrico, duplo-cego e randomizado, tendo as concentrações dos comprimidos matriciais variando de 1,2 g a 4,8 g diários, enquanto que a variação das doses dos comprimidos revestidos variou de 800 mg a 2,4 g divididos em duas a três administrações diárias. Em síntese, a eficácia das duas formas farmacêuticas mostra-se extremamente semelhante nos parâmetros de remissão endoscópica, no entanto, quando se considera a remissão clínica os resultados apontam que melhores índices são alcançados na utilização da tecnologia matricial, independente da concentração utilizada do medicamento.

Palavras-chave: Ácido 5-aminossalicílico, Mesalazina, Sistemas Matriciais, Colite Ulcerativa, Revisão Sistemática.

THERAPEUTIC POTENTIAL OF 5-AMINOSSALICYLIC ACID MATRIX SYSTEMS IN THE TREATMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

Abstract: The development of new technologies for the treatment of inflammatory bowel diseases, such as 5-aminosalicylic acid (5-ASA) multi matrix, becomes increasingly important because they are alternatives in unsuccessful treatments or even influence adaptation to a simpler dosing regimen. However, there is no clear conclusion as to its superiority or efficacy in modified release coated tablets, which are applied in clinical treatment protocols, nor on their safety and tolerability. For this reason, the objective of this dissertation was to perform a systematic review, searching through predefined keywords in database (Pubmed, Science Direct, Embase, Scopus, Web of Science and Clinical Trials) and also by research manual, from March 2016 to December 2017, studies comparing matrix technology with delayed release coated tablets in order to gather evidence that showed the equivalence or superiority of efficacy of this formulation in the parameters of clinical and endoscopic remission in patients suffering from of ulcerative colitis. In all, three studies fit into the inclusion criteria and were added to this study, all of them being a multicenter, double-blind, randomized methodological design, with matrix tablet concentrations varying from 1.2 g to 4.8 g daily, while the dose range of the coated tablets ranged from 800 mg to 2.4 g divided in two to three administrations daily. In summary, the efficacy of the two dosage forms is extremely similar in endoscopic remission parameters, however, when clinical remission is considered, the results indicate that better indices are achieved in the use of matrix technology, regardless of the concentration used.

Key words: 5-ASA, Mesalazine, MMX®, Multi Matrix technology, Ulcerative Colitis.

LISTA DE QUADROS E TABELAS

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Quadro 1	Seguimento da terapia convencional para as manifestações de Colite Ulcerativa.....	17
Quadro 2	Seguimento de terapia alternativa para manifestações de Colite Ulcerativa.....	18
Quadro 3	“ <i>The Ulcerative Colitis Disease Activity Index</i> ” (UC-DAI), parâmetro de avaliação do estado da doença utilizado em estudos clínicos....	19

ARTIGO

Tabela 1	Delineamento dos estudos incluídos na Revisão.....	34
Tabela 2	Estudos incluídos na revisão e seus respectivos índices de remissão endoscópica.....	35
Tabela 3	Pontuação UC-DAI de participantes entre o dia da randomização e o sexto mês do experimento.....	37
Tabela 4	Eventos adversos graves identificados nos estudos incluídos na revisão.....	39

LISTA DE FIGURAS

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Figura 1	Localização das inflamações na COU e sua respectiva denominação.....	16
Figura 2	Estrutura química da sulfassalazina originalmente e depois do rompimento da ligação diazo.....	21
Figura 3	Mecanismos de ação da Mesalazina (5-ASA) nos processos inflamatórios.....	22
Figura 4	Hierarquia da evidência.....	26

ARTIGO

Figura 1	Fluxograma da informação e pesquisa segundo a metodologia PRISMA.....	32
-----------------	---	----

1 INTRODUÇÃO

As reações inflamatórias intestinais são de caráter imunológico e de etiologia não definida na mucosa intestinal, representadas pela Doença de Crohn (DC) e a colite ulcerativa (COU). Esta última é clinicamente apresentada por um quadro de diarreia sanguinolenta e dor abdominal intensa. A colite ulcerativa tem sua predominância em caucasianos e adultos de 20 a 40 anos, podendo ser chamada de proctite, colite esquerda, proctossigmoidite ou pancolite dependendo da localização das inflamações no intestino.

O estado de remissão clínica e endoscópica pode ser alcançado com o seguimento do tratamento, que além de ser composto por uma dieta alimentar com capacidade para constipar o sistema gástrico, é associado ao uso de medicamentos, dentre eles corticoides e anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), os quais objetivam controlar a sintomatologia ou amenizar as manifestações clínicas. Dentre os AINES, os aminossalicilatos são amplamente utilizados não só por conta de seus efeitos terapêuticos, mas também devido aos efeitos adversos mais brandos comparados aos corticosteroides. O ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), ou mesalazina, tem sido usado no tratamento das doenças inflamatórias intestinais, mesmo com seus efeitos anti-inflamatórios não bem esclarecidos.

A forma farmacêutica e a dosagem possuem papel central na eficácia desse medicamento. Por esse motivo, existem diversas concentrações e apresentações da mesalazina, variando desde comprimidos de liberação retardada até sistemas matriciais (*Multi Matrix System*[®] - MMX[®]), compostos por uma matriz lipofílica e hidrofílica que interagem de forma particular com os fluidos gástricos levando à liberação lenta do medicamento e absorção prolongada. Sua alta concentração permite menos administrações diárias, facilitando a adesão ao tratamento. Alguns estudos já comprovam a eficácia desse medicamento no tratamento da colite ulcerativa, principalmente na remissão clínica e endoscópica da dos indivíduos que sofrem de COU, tendo sua segurança e tolerabilidade bem avaliadas pelos pesquisadores.

Atualmente, as Diretrizes Clínicas e Protocolos Terapêuticos para retocolite ulcerativa estabelecem um tratamento de acordo com a localização e extensão da doença, que se centra na administração repetida durante o dia. Assim, o regime posológico pode dificultar o seguimento da terapêutica e reduzir os efeitos benéficos do medicamento. Desta forma, a revisão sistemática surge como instrumento valioso, reunindo evidências que coloquem em discussão a eficácia da forma multi

matriz de administração comparada à forma convencional em relação a sua eficácia e segurança. Os dados gerados podem auxiliar na escolha médica do tratamento ou embasar o desenvolvimento de mais estudos clínicos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Reunir evidências sobre o potencial terapêutico do comprimido multi matriz do fármaco ácido 5-aminosalicílico comparado à forma de comprimido revestido de liberação retardada no tratamento de colite ulcerativa.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar uma revisão sistemática a partir de estudos clínicos randomizados *in vivo* que reúnam evidências sobre a eficácia terapêutica da mesalazina matricial em comparação aos comprimidos revestidos de liberação retardada;
- Levantar evidências sobre os estudos incluídos e, em posse desses dados, avaliar:
 - Se há diferença na eficácia do medicamento em relação à localidade das ulcerações ou sexo dos participantes;
 - Se o medicamento alcança melhores resultados na remissão endoscópica ou remissão clínica;
 - Se a segurança do medicamento multi matriz é superior ou equivalente à apresentada pela forma convencional;
 - Se há diferença na frequência e no tipo de efeitos adversos apresentados;
 - Se a ocorrência de efeitos adversos graves ou severos difere entre a forma multi matriz e a forma convencional;
 - Se os benefícios da administração multi matriz são superiores em relação à forma convencional no âmbito de adesão à terapêutica e à facilidade no tratamento.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são caracterizadas como reações inflamatórias de caráter imunológico de etiologia não definida, localizadas na mucosa intestinal, e são representadas principalmente pela DC e a COU ou retocolite ulcerativa, inespecífica, que apresentam incidência crescente de forma global (ULLMAN; ITZKOWITZ, 2011). A forma mais acurada de estimar a inflamação ativa é o critério endoscópico e histológico (GUPTA; HARPAZ; ITZKOWITZ, 2007; BARBIERI, 2000): para a COU a inflamação ocorre de forma difusa da mucosa (LOCKHART-MUMMERY, 1959), enquanto que, para a DC granulomas epitelióides, na região da lâmina própria são observados (FERNANDES, 2009).

No entanto, as manifestações clínicas e lesões localizadas auxiliam no diagnóstico e na diferenciação entre as duas doenças inflamatórias. Na DC, qualquer parte do intestino pode ser acometida, desde a boca até o ânus, podendo comprometer diversas camadas intestinais, enquanto que nos casos de COU apenas o cólon é atingido (EADEN, 2004). Pacientes que apresentam essas lesões possuem chances maiores de desenvolver câncer colorretal, o que é influenciado pela condição e localização anatômica, tendo a lesão maligna normalmente originando-se de uma alteração displásica como os pólipos, os quais normalmente são removidos cirurgicamente em virtude desse risco adicional, porém, não garantindo o não desenvolvimento de tumores (ULLMAN; ITZKOWITZ, 2011).

A carcinogênese pode ocorrer devido a uma sequência de eventos, principalmente displasias multifocais e mutações em células somáticas intestinais e sua expansão clonal. Os clones de células mutantes se multiplicam descontroladamente, com acúmulo de instabilidade genômica, e as lesões neoplásicas começam a aparecer nas áreas inflamadas da mucosa. Como resposta do processo de cura natural, os clones anormais ocupam as regiões inflamadas a fim de serem utilizados para reepitalização do tecido (SARLO; BARRETTO; DOMINGUES, 2008).

3.1.1 Doença de Crohn

Doença inflamatória que pode acometer o trato digestivo em toda a sua extensão e de maneira descontínua e com quadro clínico característico de diarreia

sanguinolenta. É frequente no hemisfério Norte, sendo comumente identificado em indivíduos caucasianos sem diferenciação em relação ao sexo, tendo sua frequência maior dos 20 a 40 anos (ALEMZADEH et al, 2002).

As regiões mais acometidas são a íleo-cólica, intestino delgado isolado, estômago, esôfago e ânus (CAMPOS, 1965) e apresentam-se como inflamações fibrosas, podendo gerar edema, obstrução linfática, redução de área absorptiva, influenciando na absorção de elementos como ferro, proteínas, folatos e vitamina B12 (COLOMBEL et al, 2010).

As causas ainda não são bem elucidadas, mas atualmente a discussão sobre sua etiologia envolve o fator infeccioso (menos apoiada devido à resposta favorável dos pacientes ao tratamento com corticosteroides), fatores imunológicos devido à grande liberação de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (VATAY et al., 2003) e também a fatores ambientais e genéticos (BARBIERI, 2000).

O diagnóstico clínico ainda é a forma mais fácil na comprovação da doença, principalmente na presença de doença perianal e comprometimento ileal presente, e o estudo coloscópico é essencial em casos de diarreia sanguinolenta, uma vez que permite observar o íleo a fim de melhor obtenção de material para análises histológicas (MAHADEVAN, 2004).

3.1.2 Colites Ulcerativas

Acomete normalmente de forma contínua a mucosa do reto e de colón, e assim como a DC, também se apresenta clinicamente com um quadro de diarreia sanguinolenta adicionada de dor abdominal intensa (KAPPELMAN et al., 2007). Presente predominantemente em caucasianos, com proporções similares nos dois sexos, é mais frequente no adulto jovem de 20 a 40 anos (RUTTER et al., 2004). A doença pode ser limitada ao reto e chamada de proctite; colite esquerda, quando acomete o cólon descendente até o reto; proctossigmoidite, quando afeta até a porção média do sigmoide e ao atingir as porções proximais a flexura esplênica é chamada de pancolite (GHOSH; SHAND; FERGUSON, 2000) (Figura 1).

TIPOS DE COLITE ULCERATIVA

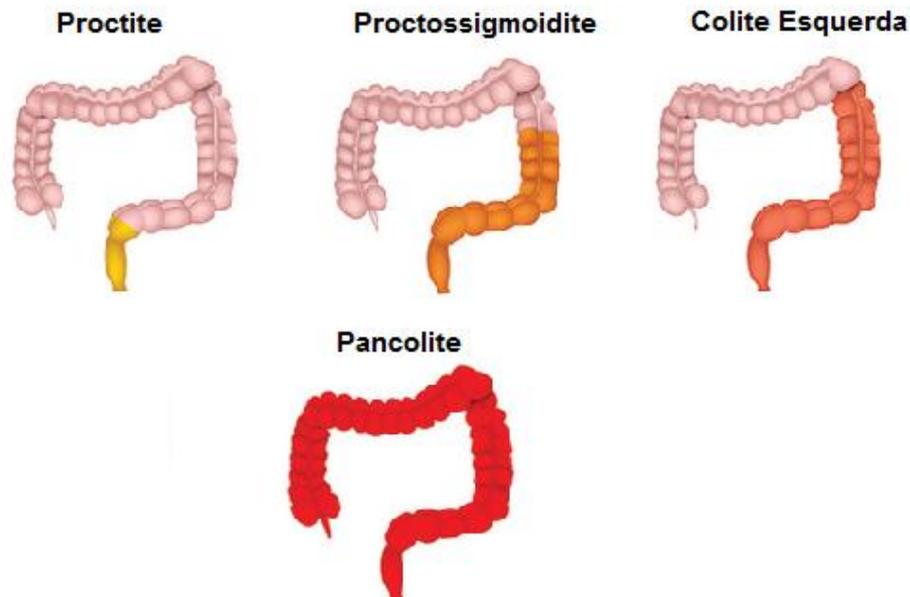


Figura 1 Localização das inflamações na COU e sua respectiva denominação.
Fonte: Adaptado de <https://www.ibdrelief.com/learn/what-is-ibd/what-is-ulcerative-colitis>.

Estudos demonstram que sua incidência tem aumentado nos últimos anos, principalmente nos países em desenvolvimento presentes na América Latina, Ásia e Leste da Europa (SILVA et al., 2014) variando entre valores de 0,5 a 31,5 a cada 100.000 habitantes todos os anos (BURISCH & MUNKHOLM, 2013). A prevalência, por sua vez, apresenta-se baixa, mas variável em termos de América Latina (SILVA et al., 2014). No Brasil, por exemplo, na região Sudeste, a prevalência apresentava-se em 14,81 casos a cada 100.000 habitantes em 2005, e os casos continuam em ascensão (VICTORIA; SASSAK; NUNES, 2009).

A etiologia da COU ainda é desconhecida, no entanto, o fator infeccioso permanece em estudo, assim como o fator ambiental como tabagismo, e o fator genético e imunológico. Além de quadros diarreicos, os sintomas clínicos podem evidenciar alteração no calibre do cólon e perda de absorção de água e sódio. A lesão afeta a mucosa intestinal e é representada macroscopicamente por edema de mucosa e necrose do epitélio. Histologicamente, é possível observar infiltração de neutrófilos proeminente (VAN BODERGRAVEN; MULDER, 2006).

A história natural da doença e do nível inflamatório estão inteiramente ligadas à localização anatômica original (RODA et al., 2017) e vários pacientes alcançam o estado de remissão clínica e endoscópica com o auxílio do tratamento, mas com apenas 20% de chance de não haver recidivas num período de dois anos. Por isso, os problemas terapêuticos incluem a escolha do medicamento para manutenção da remissão, a redução na probabilidade de desenvolvimento de sintomas severos,

avaliação da necessidade de cirurgias e também análise das complicações crônicas – como cânceres biliares – que são comuns nos casos de grande extensão da doença (GHOSH; SHAND; FERGUSON, 2000).

O Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica sobre Retocolite Ulcerativa (Portaria SAS/MS nº 861 de 04 de novembro de 2002) descrito por Picon e Beltrame (2003) aplica os esquemas de tratamento convencional (Quadro 1) relacionando a localidade e a fase das ulcerações intestinais.

Quadro 1 Seguimento da terapia convencional para as manifestações de Colite Ulcerativa

Manifestação	Fase 1: Redução dos sintomas	Fase 2: Após melhora dos sintomas	Fase 3: Terapia de Manutenção
Colite Esquerda e Pancolite Leve	Sulfalazina 500 mg/dia. Aumentar gradualmente até 2 g de 12 em 12 horas	Mesalazina de 800 mg de 6 em 6 horas	Sulfalazina de 1 g de 12 em 12 horas
Colite Esquerda e Pancolite Moderada	Mesmo esquema para a forma leve + prednisona 40 mg por dia	Mesmo esquema para a forma leve+ prednisona de 5 a 10 mg semanal	Sulfalazina de 1 g de 12 em 12 horas, com suspensão do uso de corticosteroides.
Proctite/ Proctossigmoidite leve a moderada	Supositório de mesalazina de 1 g por dia / enemas de mesalazina de 1 g/dia	O mesmo esquema usado para Pancolite Leve	Mesalazina 800 mg de 12 em 12 horas

Fonte: Picon e Beltrame (2003).

O tratamento se inicia na indução da remissão da COU, seguida de uma terapia de manutenção de remissão com o uso medicamentos e recomendação de dieta com capacidade para constipar o sistema gástrico a fim de reduzir a perda fecal (ULLMAN E ITZKOWITZ, 2011). Quando utilizados, os aminossalicilatos (orais e retais), corticoides e imunossuppressores controlam a fase aguda e também amenizam a sintomatologia (GHOSH et al., 2000). A cirurgia é apenas indicada em casos em que há falha das terapias medicamentosas, incoerências na utilização delas – como alergias aos princípios ativos ou ocorrência de efeitos adversos graves – ou deterioração tecidual grave (ORES LAND et al., 2015).

Ainda existe o tratamento alternativo (Quadro 2), que é usado principalmente em pacientes intolerantes ou que não tiveram resultados com o tratamento convencional, ou na ocorrência de reações alérgicas, discrasias sanguíneas, hepatite, pancreatite, dor abdominal ou outro efeito adverso grave.

Quadro 2 Seguimento de terapia alternativa para manifestações de Colite Ulcerativa

Manifestação	Fase 1: Redução dos sintomas	Fase 2: Após melhora dos sintomas	Fase 3: Terapia de Manutenção
Colite Esquerda e Pancolite Leves	Mesalazina de 800 mg de 6 em 6 horas	Mesalazina de 800 mg de 12 e 12 horas	Mesalazina de 800 mg de 12 em 12 horas
Colite Esquerda e Pancolite Moderadas	Mesmo esquema para forma leve + azatioprina de 2 a 2,5 mg/kg/dia	Mesalazina de 800 mg de 12 em 12 horas. Se não houver melhora ou em casos refratários, a doença deve ser considerada como grave.	Mesalazina de 800 mg de 12 em 12 horas + azatioprina de 2 a 2,5 mg/kg/dia ou 6-mercaptopurina de 1 a 1,5 mg/kg/dia
Proctite e Proctossigmoidite leve a moderada	Esquema usado para Pancolite Leve a Moderada da Tabela 1	Mesalazina de 800 mg de 12 em 12 horas	Supositório de mesalazina de 1 g 3 vezes por semana

Fonte: Picon e Beltrame (2003).

Segundo ainda a Diretriz Terapêutica sobre Retocolite Ulcerativa, o tratamento da doença grave deve ser feito em ambiente hospitalar, com a infusão de hidrocortisona endovenoso de 100 mg de 8 em 8 horas de 7 a 10 dias. Se esse método terapêutico falhar, os indivíduos são tratados com ciclosporina em infusão endovenosa associada ou não a colectomia de emergência.

Os sintomas são importantes ferramentas para determinar os principais alvos de tratamento. No entanto, atingir a remissão clínica é desafiador – dificultando também as análises realizadas em estudos clínicos. Por conta disso, o “*Ulcerative Colitis Disease Activity Index*” (UC-DAI) ou “*Sutherland Index*” (Quadro 3) foi desenvolvido em 1987 a fim de atribuir a alguns sintomas da COU determinada pontuação, o que auxilia na análise final principalmente de pesquisas clínicas. Este índice varia de 0 a 12 sendo que pontuações maiores indicam estados mais avançados e severos da doença e a remissão é considerada quando pontuações menores ou igual a 1 (um) são atingidas, enquanto estados de remissão mais promissores ocorrem quando há redução de 3 ou mais pontos na soma total (SUTHERLAND et al., 1987).

Quadro 3 “*Ulcerative Colitis Disease Activity Index*” (UC-DAI), parâmetro de avaliação do estado da doença utilizado em estudos clínicos

Pontuação	Parâmetros Avaliados			
	Frequência evacuatória	Sangramento retal	Aparência da mucosa intestinal (endoscopia)	Avaliação médica da patologia
0	Normal	Ausente	Normal (ausência ou doença inatvia)	Normal
1	1-2 evacuações/dia > que a habitual	Traços de sangue	Friabilidade discreta	Leve
2	3-4 evacuações-dia > que a habitual	Sangue aparente	Friabilidade moderada (erosões, eritema evidente)	Moderada
3	<4 evacuações/dia > que a habitual	Sangue predominante	Exudado e hemorragia espontânea	Severa

Fonte: Sutherland et al. (1987).

A avaliação dos sintomas citados no quadro acima, combinada aos exames laboratoriais (velocidade de sedimentação globular e dosagem de hemoglobina) e exames físicos de verificação de temperatura corporal e pulsação, auxilia na definição da gravidade da COU, gerando, assim, a classificação estabelecida por Truelove e Witts (1955):

- Leve: velocidade de sedimentação globular (VSG), temperatura e pulsação e concentração de hemoglobina normais, paciente sem comprometimento sistêmico e apresentando três ou menos evacuações por dia (acompanhadas ou não de sangue);
- Moderada: comprometimento sistêmico mínimo ou discreto com mais de quatro evacuações por dia, exames laboratoriais e físicos com valores alterados.
- Grave: VSG alterada (acima de 30), sintomas extraintestinais como febre, taquicardia e anemia devido à diminuição na concentração de hemoglobina e (seis) ou mais evacuações diárias.

3.2 REAÇÕES INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

3.2.1 Propriedades inflamatórias da Cicloxigenase 2 (COX-2)

Nas inflamações sistêmicas, inclusive nas gastrintestinais, macrófagos e mastócitos são capazes de liberar e induzir a liberação da Interleucina 1 (IL-1) e

fatores de agregação plaquetária (PAF), os quais induzem a expressão da cicloxigenase do tipo 2 (COX-2), uma enzima chave no início da via de produção de prostaglandinas (PG) (KIM, 2006). A COX-2 é expressa no cérebro e rins, e é responsável por induzir a liberação de mais citocinas inflamatórias, fatores de crescimento e promotores tumorais em diversos tipos celulares (SURHA et al., 2001).

A COX-2 transforma o ácido aracdônico em PG, que são rapidamente convertidas em PG do tipo H2, que, por sua vez, são transformadas em PG tipo D2, PG tipo E2 e tromboxanos do tipo A2 (AGGARWALL et al., 2006). Esses mediadores são capazes de ativar a sinalização dependente de catequinas, promovendo proliferação celular, alterando as propriedades adesivas das células tumorais e aumentando a atividade de metaloproteinases de matriz, responsáveis pela degradação de matriz extracelular e membranas basais (POZZ, 2011; TERZIC et al., 2010).

3.2.2 Propriedades inflamatórias do fator nuclear *kappa* tipo B (NF-kB)

As DII também estão associadas com a ativação do fator nuclear *kappa* tipo B (NF-kB), um complexo proteico que desempenha função de fator de transcrição envolvido na resposta celular e estímulos pró-inflamatórios (ALBENSI; MATTSON, 2000), neste caso, nas células epiteliais e mieloides da mucosa colônica (GILMORE, 1999). Sua produção ocorre pela liberação de fatores promotores de tumores como o fator de necrose tumoral tipo alfa (TNF- α), IL-1 e Interleucina 7, sinais capazes de ativar o complexo de I κ B cinases (IKK), mais especificamente a subunidade IKK β , que fosforila os inibidores de kB (I κ B), levando a sua degradação no proteossoma celular, liberando NF-kB para migrar ao núcleo e regular a transcrição genética (ROGLER; BRAND; VOGL, 1998).

O NF-kB também pode regular diretamente a liberação de algumas citocinas, dentre elas a Interleucina 6 (IL-6), que é multifuncional e age nas células imunes e no tecido epitelial. A IL-6 possui uma relação importante com genes STAT3, da família das STATS (*Signal Transducers and Activator of Transcription*) (BROMBERG et al., 1999), que controlam processos celulares como sobrevivência e proliferação celular das células malignas (WANG; MAYO; BALDWIN, 1996) e a verificação da presença de altos níveis de IL-6 em pacientes que apresentam neoplasias (KIM, 2011) ajuda a apoiar essa teoria.

3.3 ÁCIDO 5-AMINOSALICÍLICO OU MESALAZINA

O uso de AINES, sobretudo o ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) ou mesalazina, é aplicado no tratamento das DII por apresentarem, principalmente, efeitos adversos mais brandos quando comparados aos corticosteroides (GASCHE; CAMPREGHER, 2011; STOLFI et al., 2008). Os efeitos anti-inflamatórios do 5-ASA ainda não são bem esclarecidos, havendo estudos que apresentaram resultados divergentes (ULLMAN; CROOG; HARPAZ, 2008; VELAYOS; TERDIMAN; WALSH, 2005). Mesmo assim, a capacidade de mobilizar e controlar moléculas que causam agravo oxidativo na mucosa confere ao fármaco uma responsabilidade importante na prevenção de carcinomas (TERZIC et al., 2010).

A mesalazina é derivada da sulfassalazina (SASP) originada pela ligação diazo entre uma molécula de sulfapiridina unida à molécula de 5-ASA. A clivagem por bactérias intestinais leva à liberação da fração responsável pelo efeito (KOELINK et al., 2010; LIM et al., 2016) (Figura 2). Por mais de 60 anos a forma de pró-droga foi administrada para tratamento de inflamações intestinais, e o primeiro efeito associado à sua eficácia frente a doenças inflamatórias foi a capacidade de inibir a mobilidade de leucócitos, sendo pela primeira vez publicado e discutido nos anos oitenta (GASCHE; CAMPREGHER, 2011).

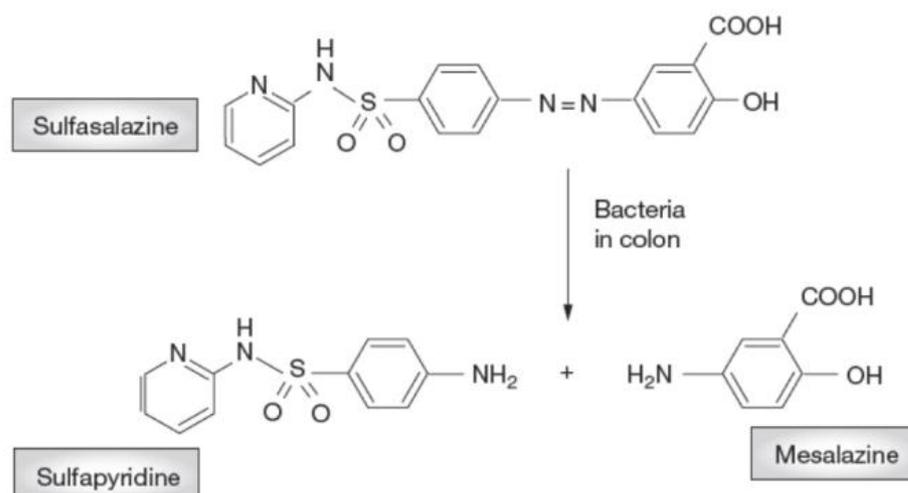


Figura 2 Estrutura química da sulfassalazina originalmente e depois do rompimento da ligação diazo. Fonte: KOELINK et al. (2010).

Por pertencer à classe dos AINES, sabe-se que o fármaco possui a capacidade de inibir a conversão de ácido aracdônico em PG por bloquear a ação da COX durante o processo inflamatório (SUBRAMANIAN; LOGAN, 2011), mas um mecanismo importante também é desempenhado em uma rota não envolvendo as cicloxigenases (Figura 3).

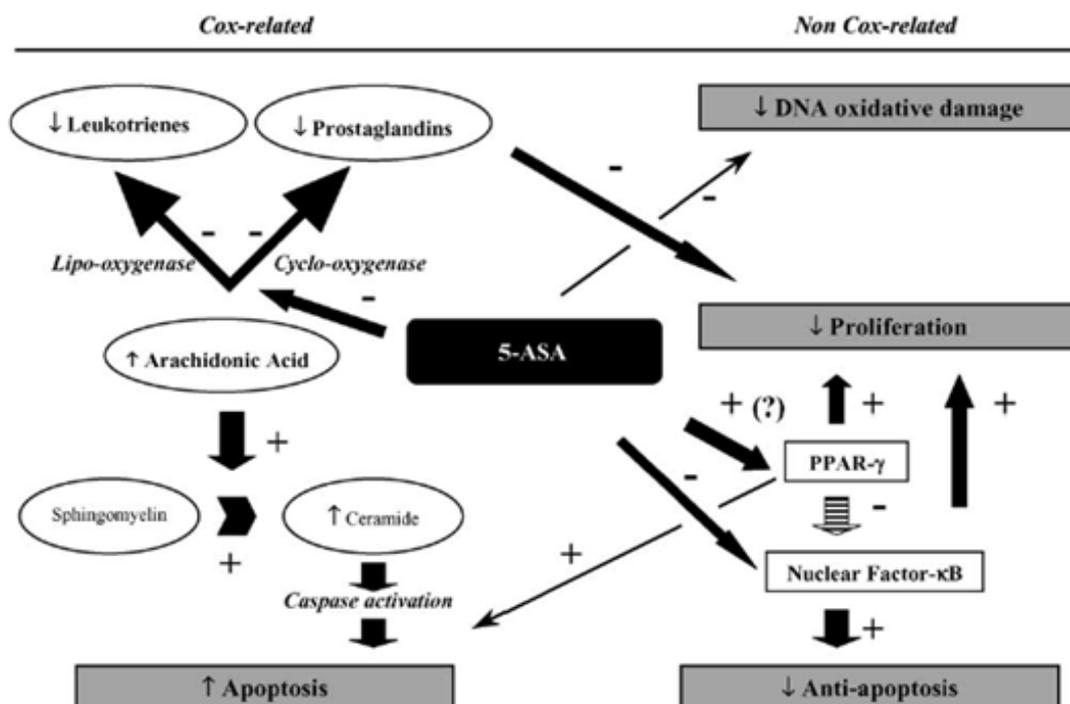


Figura 3. Mecanismos de ação da Mesalazina (5-ASA) contra os processos inflamatórios. Fonte: SUBRAMANIAN; LOGAN (2011).

O 5-ASA tem a capacidade de interferir no metabolismo do TNF- α e na ação da NF- κ B suprimindo a proliferação de células por meio da inibição da expressão de metaloproteinases do tipo 2 e 9 (MMP-2, MMP-9), mediadas pela NF- κ B (KIM et al, 2006), e reduzindo a fosforilação dos genes RelA e levando a diminuição na ação e concentração do NF- κ B (GASCHE; CAMPREGHER, 2011). Para isso o fármaco utiliza os receptores ativados por proliferador de peroxissomas (PPAR) como entrada para as células intestinais e, uma vez internalizado, modula negativamente a entrada de NF- κ B para o interior do núcleo, inibindo a transcrição de fatores inflamatórios e amenizando os sintomas da doença inflamatória intestinal (FRANCO, 2010).

Além disso, possui função importante no sistema antioxidante endógeno (WHITTLE; VARGA, 2010). Capaz de prevenir o dano mitocondrial por vetar a degradação da fosfodietanolamina, o 5-ASA pode ainda inibir a síntese de tetra-hidrobiopterina, um cofator importante na produção de óxido nítrico (NO) no organismo (CHIDLEY et al., 2011).

Quando administrada via oral, o 5-ASA é rapidamente absorvida na porção inicial do intestino, onde há a maior parte de sua passagem para o ambiente sistêmico. Seu metabolismo é feito pelas N-acetil-transferases presentes nas células epiteliais do intestino e nos hepatócitos e seu produto de metabolismo é chamado N-acetil-5-ASA. O tempo de meia vida pode variar de 1,4 até 6 horas, dependendo do

sistema de liberação e sua excreção pode ocorrer tanto na urina, seja na forma metabolizada ou original, quanto nas fezes, na qual 50% é excretada na forma inalterada (QURESHI; COHEN, 2005).

Como descrito por Thuluvath e colaboradores (1994) e observado também por Ransford e Langman (2002), os efeitos adversos renais merecem atenção especial quando o tratamento à base de mesalazina for muito longo, pelo fato de serem mais comuns. Para isto é recomendado que dosagens séricas de ureia e creatinina sejam feitas nos três primeiros meses de terapia (CORRIGAN; STEVENS, 2000). Além disso, efeitos adversos envolvendo o pâncreas foram encontrados no experimento desenvolvido por Ransford e Langman (2002).

A dosagem e a forma farmacêutica representam um papel central na eficácia de aminossalicilatos (ITO et al., 2010). O 5-ASA possui diversas concentrações comercializadas que variam de 0,4 g a 2,5 g, dependendo da forma farmacêutica e método de liberação, nos quais se reflete também a sua segurança de uso e administração (SUTHERLAND; MACDONALD, 2006). Atualmente, muitas formulações de 5-ASA são comercializadas, como a de liberação controlada, liberações pH dependentes, e liberações prolongadas que atingem ambos, intestino grosso e delgado, formulações na forma de enemas e supositórios e sistemas matriciais (*Multi Matrix System*®). Este último corresponde a uma tecnologia que permite reduzir as quantidades diárias de administração facilitando a adesão ao tratamento, e todas as formulações podem ser utilizadas no tratamento das DII (QURESHI; COHEN, 2005).

3.3.1 Sistemas Matriciais do ácido 5-aminossalicílico

O sistema matricial de mesalazina ou MMX® (Shire Pharmaceuticals Inc., Wayne, PA) representa uma formulação via oral, de alta dose (1,2 g por tablete), administração diária única e possui revestimento gastrorresistente e de liberação prolongada (KAMM et al., 2007). Esse tipo de formulação de alta concentração possui uma matriz lipofílica e hidrofílica, envolta em um revestimento pH dependente, responsável por retardar a liberação do medicamento até que ele chegue em uma região de pH 7 (porção final do intestino). Conforme a camada gastrorresistente desintegra, os fluidos intestinais interagem com a porção hidrofílica do comprimido, formando uma camada gelatinosa porosa responsável por difundir o medicamento para o trato intestinal. A porção lipofílica tem a função de retardar a infusão de fluidos intestinais no comprimido, reduzindo seu índice de dissolução e

promovendo a liberação lenta e gradual, bem como prolongando o efeito terapêutico (KAMM et al., 2008).

Estudos preliminares já mostraram a eficácia dessa formulação frente a placebos na indução da remissão endoscópica da doença na sua forma ativa e moderada (KAMM et al., 2007; LICHTENSTEIN; KAMM; BODDU, 2007). Ainda, uma vez que a remissão é alcançada, o medicamento é capaz de manter a remissão por, no mínimo, 12 meses (SCHREIBER; KAMM; LICHTENSTEIN, 2008).

Uma revisão sistemática realizada por Hu e Peppercorn (2008), a fim de analisar a eficácia do sistema MMX® no tratamento da colite ulcerativa, encontrou resultados promissores. Segundo os autores, a administração de 2,4 g ou 4,8 g diários do medicamento induziu a remissão da COU e índices melhores do que o placebo ao placebo, sendo também bem tolerada e com segurança comparável a outros aminossalicilatos.

O mesmo foi observado por Horst e Kane (2012) que, ao analisarem um estudo de Fase 3, que utilizava as mesmas dosagens diárias do medicamento, afirmaram que a introdução de um sistema de administração diário está intimamente associado a uma satisfação maior por parte do paciente, auxiliando na melhora dos desfechos clínicos da doença.

Além do mais, os estudos clínicos randomizados que analisam a potência dos comprimidos revestidos de liberação retardada – que estão inclusos na Diretriz Terapêutica para condução da COU – em relação à remissão clínica e endoscópica são escassos, tendo como representante principal o desenvolvido pelo Grupo de Estudos sobre a Mesalazina (1996) no qual essa forma farmacêutica alcançava índices de remissão endoscópica na concentração de 1,6 g diários divididos em duas ou quatro administrações ao fim de seis meses.

3.4 REVISÕES SISTEMÁTICAS E META-ANÁLISES

A prática da medicina baseada em evidências têm sido utilizada como estudo importante na implementação de diretrizes terapêuticas e escolhas de tratamento de diversas doenças (BENNETT; BENNETT, 2000). Isso se deve não só à riqueza de informações qualitativas e quantitativas sobre intervenções e diagnósticos, mas também porque esse método criterioso associa as evidências científicas à experiência dos profissionais da saúde (SAMPAIO; MANCINI, 2007).

Nesse contexto, revisões sistemáticas e meta-análises podem ser úteis na adequação de condutas terapêuticas ou na investigação de tais evidências que

influenciam positivamente na tomada de decisões sobre a saúde do paciente. Revisões sistemáticas são tipos de estudos secundários de caráter retrospectivo, que reúnem evidências de estudos primários que investigam a mesma questão. Para isso, compilam dados e pesquisas clínicas de forma organizada, na qual os “sujeitos” da investigação englobam essas análises e intervenções específicas selecionadas dependentes da pergunta formulada, isto é, a seleção dos estudos e a coleta dos dados se dão de acordo com um planejamento bem delineado da questão clínica que se deseja analisar. Desta forma, facilitam a escolha das terapias medicamentosas ou não, sendo útil tanto no setor público quanto no privado, visando sempre identificar, avaliar e sintetizar as informações clínicas relevantes que estejam disponíveis (GALVÃO; PEREIRA, 2014).

Esses estudos secundários integram, em um só trabalho, informações e dados obtidos de estudos individuais e realizados separadamente sobre determinados tipos de intervenções ou terapêuticas que podem apresentar resultados coincidentes ou conflitantes entre si, e, para isso, são aplicados métodos explícitos e sistematizados de procura de evidências e síntese da informação que foi encontrada e selecionada (LINDE; WILICH, 2003). Tais buscas são capazes, ainda, de influenciar no desenvolvimento de mais trabalhos envolvendo o mesmo tema, medicamento, intervenção ou medida não medicamentosa no tratamento ou na condução de alguma doença, sendo, desta forma, uma importante ferramenta também na continuidade das pesquisas clínicas e definição da sua importância em âmbito acadêmico.

A criação da Colaboração Cochrane no Reino Unido e a publicação dos livros envolvendo a utilização desses métodos de pesquisa e análise influenciou muito a sua aplicação na área da saúde. Uma das primeiras meta-análises aparece no início do século XX com a publicação de um trabalho do matemático Karl Pearson intitulado *“Report on certain enteric fever inoculation statistics”* em 1904 (GALVÃO; PEREIRA, 2014). Sua relevância está ligada a não tendenciosidade na apresentação dos dados encontrados, diferença essencial em relação às revisões narrativas e integrativas, as quais, além de serem mais amplas e abrangentes, ainda podem expressar a opinião do autor, fato que é proibido no desenvolvimento de uma revisão sistemática (BOTELHO; CUNHA; MACEDO, 2011).

A posição ocupada por esses estudos na hierarquia da evidência clínica (Figura 4) também justifica a sua aplicação multidisciplinar, isto é, ao se procurar dados consistentes sobre eficácia de intervenções (medicamentos, métodos diagnósticos, escolha de terapia nutricional, eficácia de medidas não

medicamentosas), os estudos de revisão sistemática e meta-análises são os que apresentam evidências mais fortes, e por isso são mais indicados para responder às questões propostas (EVANS, 2003).

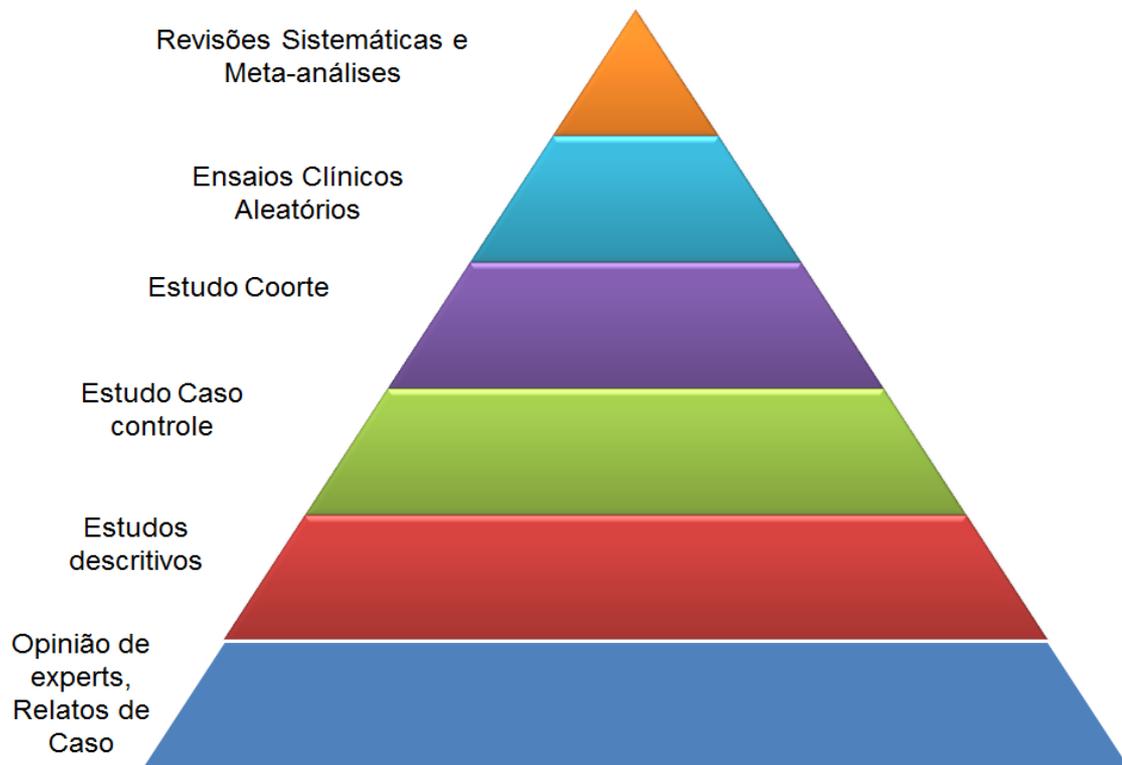


Figura 4 Representação da hierarquia de evidências científicas de acordo com os modelos de estudos científicos realizados.
Fonte: SAMPAIO; MIANCINI, 2007.

Assim, as conclusões retiradas desses estudos podem ser futuramente utilizadas nas práticas clínicas, tanto na aplicação de uma determinada terapia ou método diagnóstico, julgados como mais eficazes, seguros ou economicamente benéficos, quanto na tomada de decisão que auxilia os profissionais da saúde no maior cuidado com o paciente (SAMPALIO; MANCINI, 2007).

4 CAPÍTULO 1

EFICÁCIA DE ÁCIDO 5-AMINOSALICÍLICO EM SISTEMA MATRICIAL NO TRATAMENTO DA COLITE ULCERATIVA: REVISÃO SISTEMÁTICA

Suelen Eloise Simoni*, Simone Felipen*, Helder Lopes Vasconcelos*

*Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil, Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas

Resumo

O desenvolvimento de novas tecnologias para colite ulcerativa, como a forma matricial do ácido 5-aminosalicílico ou mesalazina, já demonstrou eficácia em relação ao placebo, mas não em relação à forma de comprimido revestido, que é usualmente empregado nos protocolos clínicos para condução de quem sofre com essa doença. O objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão sistemática para reunir evidências capazes de revelar a superioridade ou a equiparação na eficácia e segurança dessas duas formas farmacêuticas. Dois pesquisadores independentes, por meio das bases de dados Pubmed, Embase, Web of Science, Clinical Trials, Scopus e Science Direct e pesquisa manual, selecionaram os estudos clínicos randomizados elegíveis de acordo com critérios de inclusão pré-estabelecidos. A pesquisa foi realizada de julho de 2016 até dezembro de 2017 sem limitação de intervalo de tempo ou linguagem, utilizando os índices de remissão clínica e endoscópica como desfechos primários de análise. Três trabalhos preencheram os critérios de inclusão e os resultados demonstraram que níveis similares de remissão endoscópica foram alcançados em ambas as formas do medicamento. No entanto, os índices de remissão clínica são melhores na utilização da mesalazina matricial. Os efeitos adversos foram semelhantes nas duas formulações, sendo a dor de cabeça e as manifestações gastrintestinais os mais representativos. Concluiu-se que não existem estudos clínicos suficientes que comprovem a superioridade da 5-ASA multi matriz em relação ao comprimido revestido no tratamento da colite ulcerativa, sendo necessária a realização de mais estudos clínicos que acrescentem uma discussão mais profunda sobre a terapia de escolha na condução dessa doença.

Palavras-chave: 5-ASA, mesalazina, tecnologia matricial, colite ulcerativa, revisão sistemática.

Correspondente: Professor Dr. Helder Lopes Vasconcelos, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas, R. Universitária, 2069 - Universitário, Cascavel - PR, 85819-110. Telefone +5545999491908. E-mail: helder.vasconcelos@unioeste.br

The multi-matrix 5-aminosalicylic acid efficacy in ulcerative colitis: Systematic Review

Abstract

The development of new technologies for ulcerative colitis such as the matrix form for the 5-aminosalicylic acid or mesalazine has already demonstrated efficacy over placebo but not over the coated tablet form, which is usually used in clinical protocols for this disease management. The aim of this work was to perform a systematic review to gather evidence capable of revealing the superiority or equivalence in the efficacy and safety of these two pharmaceutical forms. Two independent researchers selected eligible randomized clinical trials according to pre-established inclusion criteria using the Pubmed, Embase, Web of Science, Clinical Trials, Scopus and Science Direct databases and manual search. The research was carried out from July 2016 until December 2017 without restraints on time interval or language, using clinical and endoscopic remission rates as primary endpoints of analysis. Three studies met the inclusion criteria and the results have demonstrated that similar levels of endoscopic remission were achieved in both forms of the drug. However, clinical remission rates are better with usage of matrix mesalamine. The adverse effects were similar in both formulations, with headache and gastrointestinal disorders being the most representative. It was concluded that there are insufficient clinical studies to demonstrate the superiority of 5-ASA multi-matrix compared to the coated tablet in the treatment of ulcerative colitis, requiring further clinical studies to add a deeper discussion on choice of therapy in conduction of this disease.

Key words: 5-ASA, mesalazine, MMX®, multi matrix technology, ulcerative colitis.

Correspondence: Professor H L Vasconcelos, Western Paraná state University, Center of Medical and Pharmaceutical Sciences. 2069, Universitária Street, Cascavel- PR, 85819-110. Phone +5545999491908
E-mail: helder.vasconcelos@unioeste.br

Introdução

A colite ulcerativa (COU) é um tipo de doença inflamatória intestinal apresentando-se sintomaticamente com quadros de diarreia sanguinolenta adicionada a dor abdominal intensa.¹ Quanto à epidemiologia, tem sua incidência em crescimento nos últimos anos, principalmente nas regiões em desenvolvimento como América Latina e Ásia² devido a diversos fatores que envolvem ascensão econômica, mudanças na dieta alimentar, exposição a drogas e substâncias e mudanças nos níveis de estresse, fatores que podem influenciar no desenvolvimento dessa doença.³

O tratamento dos pacientes portadores da COU é baseado em uma dieta que objetiva constipar o trato gastrointestinal, a fim de diminuir as frequências evacuatórias,⁴ e também no uso de medicamentos que possam induzir a remissão da doença e controlar a sintomatologia.⁵ Dentre os medicamentos, o ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) ou mesalazina tem sido extensivamente usado devido ao melhor perfil de segurança que oferecem quando comparados aos corticosteroides ou imunossupressores.⁶

Ainda não se tem uma relação clara sobre seu mecanismo de ação, mas já se sabe que, além de inibir a cicloxigenase do tipo 2, a mesalazina tem a capacidade de inibir a mobilidade de leucócitos,⁶ possui propriedades antioxidantes,⁷ é capaz de prevenir o dano mitocondrial⁸ e inibe alguns fatores de transcrição de substâncias pró-inflamatórias como a NF-Kb.⁹

A dosagem e a forma farmacêutica representam um papel central na eficácia de aminossalicilatos, sobretudo da mesalazina.¹⁰ Dentre as disponíveis, o comprimido revestido é o mais amplamente utilizado nos tratamentos de pacientes com a COU. No entanto, formulações inovadoras, como os sistemas matriciais (*Multi Matrix System*®), já tiveram sua eficácia comprovada frente a placebos^{11,12} com a manutenção dos efeitos benéficos por até 12 meses.¹³ O sistema matricial possui algumas vantagens em relação à adesão ao tratamento devido à menor frequência de administrações diárias.¹⁴ Além disso, o 5-ASA matricial atinge porções mais distantes do trato intestinal, uma vez que a constituição hidrofílica e lipofílica em um único comprimido permite a liberação lenta e gradual do princípio ativo, prolongando o efeito terapêutico.¹⁵

Além do efeito prolongado, a alta concentração do fármaco em um único comprimido permite a redução na administração diária, o que pode impactar diretamente na adesão ao tratamento estabelecido. Tendo em vista que a adesão à

terapêutica é um dos fatores determinantes para o sucesso da terapia,¹⁶ considerar a adição deste tipo de medicamento a fim de melhorar a vida de indivíduos que sofrem da COU pode ser extremamente válido e importante. No entanto, não existem ainda estudos que reúnam evidências sobre a superioridade ou a equiparação de eficácia da tecnologia multi matriz em relação ao tratamento convencional atualmente utilizado.

Métodos

Foi realizada, por dois pesquisadores independentes, uma revisão sistemática sobre o tema proposto de dezembro de 2015 a dezembro de 2017, seguindo os critérios recomendados segundo a versão atualizada do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* e utilizando o *checklist* proposto pela metodologia PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises).

As seguintes bases de dados foram acessadas: Pubmed, Embase, Web of Science, Scopus e Science Direct. As palavras-chave selecionadas foram: *MMX mesalamine, MMX mesalazine, MMX 5-ASA, MMX aminosallylic acid e mesalazine multi matrix, ulcerative colitis, UC, colitis, ulcerative, efficacy e randomized controlled trial*, de forma que foram combinadas com os operadores booleanos “and” e “or”. As estratégias de busca utilizadas estão descritas no Anexo 2. Os ensaios clínicos registrados na base de dados *Clinical Trials* também foram procurados a fim de encontrar estudos ainda não publicados. Para assegurar a originalidade e a exclusividade deste trabalho, uma pesquisa adicional no “*The Cochrane IBD/FBD Group Specializes Trials Register*” foi realizada. Além disso, uma busca manual de referências relevantes também foi concluída.

Foram incluídos todos os estudos prospectivos, randomizados, duplo-cegos, exclusivamente em humanos, sem limite de idade ou gênero, que associaram uso da mesalazina em sistema matricial (MMX[®]) na concentração de 1,6 g a 4,8 g em comparação ao comprimido revestido de liberação retardada usualmente utilizado (Asacol[®] Procter & Gamble, Cincinnati, OH) nas concentrações de 800 mg a 400 mg. Foram excluídos estudos sem desfecho definido, trabalhos em congressos, além daqueles que não cumpriram com os critérios de inclusão acima citados.

Foram considerados como desfechos positivos os casos de:

- Remissão clínica (analisada por meio de consulta médica e/ou avaliação subjetiva feita pelo paciente/participante do estudo);

- Remissão endoscópica e manutenção da remissão endoscópica (melhora no aspecto de mucosa em exames de imagem – sigmoidoscopia/colonoscopia/endoscopia – segundo critério do médico analisador);

Secundariamente foi analisado também o tempo de relapso (intervalo entre o dia da randomização até a ocorrência de algum sintoma suficientemente grave que leve à desistência de algum participante de qualquer grupo analisado do experimento, devido à falta de eficácia da terapia administrada) assim como a tolerabilidade e segurança, incluindo, assim, os efeitos adversos observados e as respectivas frequências, efeitos adversos relacionados especificamente aos medicamentos e ocorrência de efeitos adversos severos ou graves.

Os artigos selecionados tiveram sua qualidade metodológica avaliada de acordo com o método proposto por Jadad e colaboradores,¹⁷ que qualifica principalmente os métodos de randomização, cegamento e descrição de exclusões e perdas. Adicionalmente, a qualidade foi analisada também pelos itens constantes na ferramenta disponibilizada pela Colaboração Cochrane no programa *Review Manager* versão 5.3 (que avalia geração da sequência aleatória, ocultação de alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfecho, desfecho incompleto, relato de desfecho seletivo e outras fontes de viés). As análises dos resultados foram construídas e interpretadas a partir de quadros que relacionaram o ano de estudo, autores, tipos de intervenção, número de participantes, tipo de análise para desfecho e resultado da utilização do sistema matricial como opção de tratamento.

Resultados

O fluxo de informação da pesquisa encontra-se na Figura 1. Foram encontrados, no total, 1.880 trabalhos somando-se os provenientes das bases de dados (1.867) e pesquisa manual (13) e, após a exclusão das duplicações (117), foram obtidos 1.763 estudos para análise. Destes, 115 relatos foram rastreados na etapa de seleção, obtendo-se 11 documentos que tiveram seus textos revisados na íntegra.

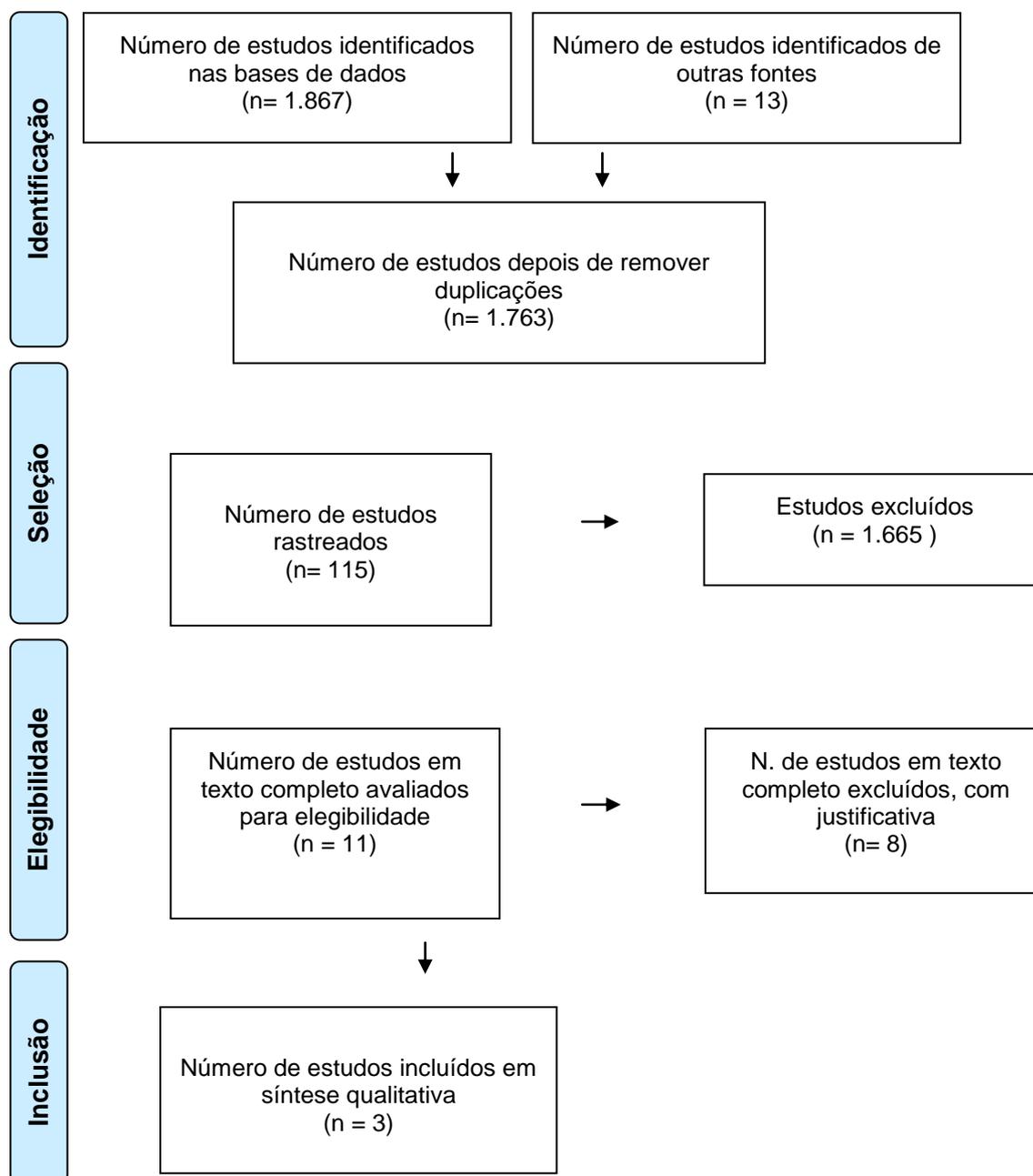


Figura 1 Fluxograma da informação e pesquisa segundo a metodologia PRISMA

No total, oito trabalhos desviaram dos critérios de inclusão, sendo por resultados não divulgados (2), resumos em congressos (2), ensaio clínico sem fator comparativo (1), comparação apenas com placebos (2) e uma revisão sistemática com tema diferente do abordado nesse trabalho (1). Foram incluídos, finalmente, três estudos nessa revisão, de acordo com as normas de inclusão pré-definidas.^{15,18,19}

Sobre a qualidade metodológica dos trabalhos, os três estudos selecionados apresentaram baixo risco de viés no geral. No entanto, um dos trabalhos¹⁹ não revelou como evitou a tendência de resultados e desfechos. Além disso, segundo a ferramenta o Review Manager, no item “Outras fontes de viés” – na qual se enquadram os conflitos de interesse e financiamento – apenas um estudo¹⁵ não

forneceu informações necessárias para que fosse considerado de baixo risco de viés. Porém, esses dados não anulam a utilização dos estudos incluídos. Quanto à avaliação segundo a escala de Jadad e colaboradores,¹⁷ todos os artigos alcançaram pontuação máxima pela metodologia de avaliação proposta. As análises de qualidade constam nos Anexos 3 e 4 desse trabalho.

Perfil dos Participantes e Intervenções

No total, 1.108 indivíduos foram analisados nos três estudos elegíveis, os quais foram separados em “Grupo MMX”, referente aos participantes que utilizaram o comprimido matricial no experimento, “Grupo Asacol” (comprimido revestido de 400 ou 800 mg de Asacol[®]) e grupo placebo, sendo este último presente em um trabalho,¹⁵ no qual também há a denominação de MMX1 e MMX2 por existirem dois grupos de pacientes utilizando a forma multi matriz, respectivamente na dose de 2,4 g e 4,8 g.

Em relação aos centros médicos selecionados, todos os estudos foram multicêntricos, com um dos trabalhos¹⁸ tendo centros na Itália, Ucrânia e Polônia; outro estudo¹⁵ envolvendo as localidades da Alemanha, Espanha, França, Polônia, Hungria, Rússia, Israel, Letônia e Lituânia; e o terceiro relato¹⁹ envolvendo cento e treze centros distribuídos em vinte e sete países nos continentes americano, asiático, europeu, africano e também na Oceania.

Sobre a obtenção dos resultados, dois estudos^{15,19} analisaram apenas os desfechos a partir da perspectiva dos pesquisadores, sendo que as sigmoidoscopias, análises laboratoriais e avaliação dos sinais vitais e sintomas para D’Haens e colaboradores¹⁸ ocorreram na primeira, segunda, quarta e oitava semanas do experimento. Para Kamm e colaboradores,¹⁵ os mesmos parâmetros foram avaliados no primeiro, terceiro e sexto mês do estudo clínico.

Já no trabalho de Prantera e colaboradores,¹⁸ os desfechos foram apresentados a partir de duas perspectivas; a primeira inteiramente pelas análises dos pesquisadores, as quais aconteciam a cada três, seis, nove e doze meses após a randomização, por meio de entrevista e exames de sigmoidoscopia; a segunda a partir da análise subjetiva dos participantes, por meio de um bloco de anotações no qual eles relatavam suas observações (como efeitos adversos, piora nos sintomas e aumento da frequência evacuatória) durante todos os dias do experimento, para que as alterações que não eram identificadas no retorno ao médico pudessem ser registradas.

Na Tabela 1 encontram-se os relatos, o número de seus respectivos participantes, os tipos de intervenção e o delineamento dos estudos incluídos.

Tabela 1 Delineamento dos estudos incluídos na Revisão

Autor, ano	Duração	Pacientes	Tipo de Intervenção	Método/Desenho
Kamm et al, 2007	2 meses	212	Grupo MMX1: 2 comprimidos de 5-ASA MMX® 1,2 g uma vez ao dia. Grupo MMX2: 4 comprimidos de 1,2 g de 5-ASA MMX® uma vez ao dia. Grupo Asacol: 2 comprimidos de 400 mg de Asacol® três vezes ao dia. Grupo placebo*	Multicêntrico, Randomizado, Duplo-Cego
Prantera et al, 2009	12 meses	217	Grupo MMX: 2 comprimidos de 5-ASA MMX® 1,2 g de manhã + 1 comprimido de placebo a noite. Grupo Asacol: Asacol® 2,4 g por dia (dois comprimidos de 800 mg de manhã e um de 800 mg a noite)	Multicêntrico, Randomizado, Duplo-Cego
D'Haens et al, 2012	6 meses	679	Grupo MMX: 1 comprimidos de 5-ASA MMX® de 1,2 g + 1 tablete de placebo de manhã e à noite. Grupo Asacol: 2 comprimidos de 400 mg de 5-ASA de liberação retardada + 2 comprimidos de placebo de manhã e à noite. Grupo Placebo*	Multicêntrico, Randomizado, Duplo-Cego

*Não descrito no estudo a forma de administração de placebo.

A distribuição dos pacientes com divergência de sexo, idade, hábitos de vida (fumantes e praticantes de atividades físicas) ou localização anatômica da inflamação foi homogênea em todos os estudos. Houve um único trabalho¹⁹ que estratificou os resultados obtidos, descrevendo a diferença dos desfechos primários e secundários em relação a sexo, etnia, hábitos de vida (histórico de tabagismo ou não) e localização anatômica da COU, enquanto que outros dois estudos selecionados^{15,18} apenas descreveram que os desfechos não tiveram discrepância entre os grupos analisados.

Remissão endoscópica

Considerou-se remissão endoscópica quando, dentro dos parâmetros de diagnóstico de imagem, houve uma melhora no aspecto da mucosa ou cicatrização intestinal em comparação com uma avaliação inicial feita na randomização (dia 1 de administração do medicamento). Os resultados encontram-se na Tabela 2.

Tabela 2 Estudos incluídos e seus respectivos índices de remissão endoscópica.

Autor, ano	Realização da endoscopia/ Sigmoidoscopia	Remissão endoscópica (%)		Conclusão	
		MMX	Asacol		
Kamm et al, 2007	Primeira, segunda, quarta e oitava semanas do experimento	69% ¹	77,6% ²	61,6%	Grupo MMX = Grupo Asacol [†]
D'Haens et al, 2012	Primeiro, terceiro e sexto mês do experimento	83,7%		81,5%	Grupo MMX = Grupo Asacol ^{**}

Intervalo de Confiança (IC) = 95%

¹Grupo que utilizou 2,4 g/dia de comprimido matricial²Grupo que utilizou 4,8 g/dia de comprimido matricial* $p \leq 0,05$; ** valor de p não declarado

Apenas dois relatos, o de Kamm e colaboradores¹⁵ e D'Haens e colaboradores,¹⁹ utilizaram esse parâmetro de análise. Ambos os estudos afirmaram que os índices de remissão endoscópica, tanto para a forma multi matriz quanto para o comprimido revestido, alcançam índices de remissão endoscópica semelhantes, de forma que mais da metade da população de cada grupo obteve melhora no aspecto da mucosa intestinal e, conseqüentemente, maior aproximação com amenização de sintomas, extensão e severidade da doença.

D'Haens e colaboradores¹⁹ ainda avaliaram a remissão endoscópica em grupos estratificados. No dia da randomização, cada paciente teve uma verificação endoscópica individual, o que possibilitou que os pesquisadores os pontuassem de acordo com o aspecto da mucosa. Dentre essas pontuações, alguns indivíduos apresentaram escore endoscópico igual a 1 – correspondente à mucosa com presença de eritema e leve granularidade – e outros em que a pontuação era igual a 0 – que corresponde à aparência normal – sendo esse segundo grupo, portanto, o composto por indivíduos com condições intestinais melhores desde o início do experimento. No grupo MMX, os pesquisadores observaram que índices melhores de remissão foram alcançados nos participantes em que o escore era 0 em relação àqueles com leves alterações de mucosa (86,3% vs. 84,3%; IC=95%) mostrando que o comprimido multi matriz pode, eventualmente, ser mais eficaz nesse tipo específico de paciente.

O mesmo estudo analisou também se houve influências de características como sexo, etnia, hábito de fumar e localização anatômica da doença e observou-se que, em indivíduos que eram de origem caucasiana, houve melhores índices quando administradas doses de Asacol[®], assim como naqueles indivíduos com histórico de

tabagismo e localização anatômica específica (colite ulcerativa distal). Já em relação a participantes sem histórico de tabagismo e diagnóstico da doença em outras localizações anatômicas, melhores resultados foram obtidos na administração dos comprimidos multi matriciais.

Remissão clínica

Considerou-se remissão clínica todas as vezes em que houve diminuição da frequência evacuatória diária, diminuição ou ausência de sangue nas fezes combinados a um melhor resultado físico nas análises endoscópicas comparados ao dia da randomização, utilizando a pontuação inicial do *Ulcerative Colitis Disease Activity Index* (UC-DAI) como base, a qual avalia a frequência evacuatória e osangramento retal combinados aos aspectos endoscópicos encontrados.

Segundo Prantera e colaboradores,¹⁸ o índice de remissão clínica entre o grupo MMX e o grupo Asacol não apresentou diferença estatisticamente significativa na análise única do pesquisador (68% vs. 65,9%; $p= 0,69$). No entanto, quando essa avaliação é combinada ao bloco de anotação dos participantes, existe uma diferença importante ($p= 0,05$), sendo que no grupo em que utilizaram a tecnologia matricial 62,2% alcançaram a remissão clínica, e no grupo Asacol, 51,5% dos indivíduos atingem a remissão. Para Kamm e colaboradores,¹⁵ índices melhores são alcançados também na utilização da tecnologia matricial tanto na concentração de 2,4 g diários (41,7%) quanto na de 4,8 g diários (41,2%) comparados com o Asacol® (33,7%).

D'Haens e colaboradores¹⁹ não utilizaram a remissão clínica como parâmetro de análise, no entanto, apresentaram dados importantes sobre os fatores analisados na escala UC-DAI nos seis meses do estudo comparando a pontuação da escala dos participantes entre a randomização e o sexto mês do ensaio clínico (Tabela 3). Dentre os resultados apresentados, a quantidade de participantes apresentando pontuação igual a zero (0) foi menor após os seis meses de estudo tanto no grupo utilizando o comprimido matricial (de 83,4% para 72,6%; IC=95%) quanto no grupo utilizando Asacol® (de 79,8% para 71,4%; IC=95%).

Tabela 3 Pontuação UC-DAI de participantes entre o dia da randomização e o sexto mês do experimento

Pontuação UC-DAI	Dia da randomização		Sexto mês	
	Grupo MMX (%)	(n; %)	Grupo MMX (n; %)	Grupo Asacol (n; %)
0	286 (83,4)	268 (72,6)	249 (72,6)	240 (71,2)
2 até <3	0	0	3 (0,9)	2 (0,6)

UC-DAI: Ulcerative Colitis Disease Activity Index;
Intervalo de Confiança (IC) = 95%.

Além disso, no dia da randomização nenhum participante apresentava pontuação maior que dois (2) e menor que três (3), mas, no final dos seis meses do tratamento, os dois grupos obtiveram participantes com esse escore (0,9% para o “Grupo MMX” e 0,6% no “Grupo Asacol”). Esse acréscimo de pacientes apresentando piora no estado clínico foi relacionado às desistências ocorridas ao longo do estudo, as quais não foram associadas à administração dos medicamentos.

Outro dado relevante obtido a partir de um estudo em particular¹⁸ é que a proporção de participantes a atingir a remissão clínica foi diferente de acordo com os centros de onde eles faziam parte. Nos centros da Polônia e Ucrânia, o índice de remissão foi maior em comparação com os indivíduos estudados no grupo localizado na Itália, o que, segundo os autores, reflete as práticas de serviço de saúde divergentes entre esses países, de forma que na Itália havia mais indivíduos sob um tratamento adequado, enquanto que na Polônia e na Ucrânia os pacientes analisados não estavam recebendo terapia efetiva para o tratamento da COU.

Remissão clínica e endoscópica combinadas

Nas pesquisas realizadas na primeira década de 2000,^{15,18} houve a combinação da análise da escala UC-DAI e o resultado da sigmoidoscopia realizada no último mês do estudo. Essa análise teve por objetivo relacionar os índices de remissão endoscópica e clínica a fim de verificar se aumentam ou diminuem proporcionalmente.

De acordo com Kamm e colaboradores,¹⁵ a utilização da mesalazina MMX[®] na dose de 2,4 g alcança índice de remissão maior em comparação com o placebo (40,5% vs 22,1%; $p= 0,010$), assim como na dose de 4,8 g (41,2% vs 22,1; $p= 0,007$). Enquanto que os indivíduos utilizando o comprimido revestido não obtiveram esse parâmetro estatisticamente significativo em relação ao placebo (32,6% vs 22,1%; $p= 0,124$). No entanto, os pesquisadores não compararam os índices entre a tecnologia matricial e o comprimido revestido diretamente, mesmo assim houve uma

diferença visível entre as remissões encontradas, mostrando que melhores resultados foram obtidos na administração do comprimido de mesalazina MMX[®].

Segundo Prantera e colaboradores,¹⁸ 60,9% dos participantes do grupo MMX estavam em remissão clínica e endoscópica, enquanto que, no grupo Asacol, 61,7% dos indivíduos encontravam-se na mesma situação, sem apresentar uma diferença significativa ($p=0,89$). Quando se considerou as anotações dos participantes, os índices de remissão alcançados foram de proporção menor e novamente sem diferença estatisticamente significativa (55,8% vs. 48,5%; $p= 0,19$).

Tempo de relapso

No estudo de D'Haens e colaboradores,¹⁹ foi relacionado relapso da doença aos abandonos do experimento, e os autores encontraram que não houve diferença estatística nos índices de abandono por conta de relapsos da doença entre o grupo MMX e o grupo Asacol (12,8% vs 14,6%; $p= 0,516$). Para Prantera e colaboradores¹⁸, a avaliação do tempo de relapso entre os dois grupos em estudo não foi significativa quando a análise foi exclusiva do pesquisador ($p=0,48$), mas de diferença importante quando se incluiu a análise particular dos participantes ($p= 0,031$).

Segurança

Em relação aos efeitos adversos (EA), Kamm e colaboradores¹⁵ relataram 115 EAs ocorrendo em 72 participantes, tendo eles ocorrido de forma homogênea entre tratamentos estudados nesse trabalho, não havendo diferença entre as ocorrências nos grupos MMX e Asacol. Prantera e colaboradores¹⁸ identificaram 191 EAs no total (56,8% no grupo MMX e 58,6% no grupo Asacol). No trabalho de D'Haens e colaboradores¹⁹ também houve similaridade estatística de ocorrência nos dois grupos, de forma que 37,1% dos indivíduos alocados no grupo MMX e 36,0% nos localizados no grupo Asacol sofreram esses eventos.

Nos três estudos incluídos, os problemas intestinais (tendo como principal representante o relapso da COU) e desordens do Sistema Nervoso Central (sendo a principal manifestação a dor de cabeça) foram os EAs mais comuns, e, como explicado pelos autores, nenhuma delas foi dose-dependente.

Os efeitos adversos graves (EAG) (qualquer ocorrência médica que resulte em hospitalização, incapacidade persistente ou que gere algum problema congênito) também foram investigados nos trabalhos incluídos e estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4 Eventos adversos graves identificados nos estudos incluídos na revisão

Estudo, ano	EAGs ¹ no Grupo MMX (n)	EAGs no Grupo Asacol (n)	EAGs relacionados ao tratamento
Kamm et al, 2007	1 ²	2	Nenhum
Pantera et al, 2009	6	5	MMX: melena Asacol: epistaxe e aumento de enzimas pancreáticas
D'Haens et al, 2012	6	3	Nenhum

¹Efeito adverso grave

²Número de EAG referente ao grupo MMX recebendo 2,4g de mesalazina MMX® diários.

Dentre os EAGs identificados, eventos gastrintestinais foram predominantes, sendo a COU a mais comum. Para Kamm e colaboradores¹⁵ e D'Haens e colaboradores,¹⁹ nenhum EAG está relacionado com as formas farmacêuticas de mesalazina, enquanto que, para Pantera e colaboradores,¹⁸ a ocorrência de melena está relacionada ao uso do 5-ASA matricial e a utilização do comprimido revestido está ligada à ocorrência de epistaxe e aumento de enzimas pancreáticas.

A quantidade de abandonos devido ao tratamento também foi analisada, de forma que o trabalho de D'Haens e colaboradores,¹⁹ que dentre os três relatos evidencia uma proporção maior de abandonos, apresentou maior quantidade de desistências do experimento no grupo MMX (seis) em relação ao grupo Asacol (três), mas nenhuma delas foi relacionada ao uso dos tratamentos propostos.

Discussão

Em relação à eficácia terapêutica, a avaliação endoscópica revela que tanto a forma matricial quanto os comprimidos revestidos de liberação modificada de 5-ASA são capazes de atingir a remissão em níveis importantes, sendo os níveis de eficácia estatisticamente similares. No entanto, considerando-se os parâmetros clínicos, dois trabalhos^{15,18} apresentaram resultados favoráveis ao uso da mesalazina MMX®, sendo que em um deles¹⁸ esse índice só é significativo quando a avaliação subjetiva dos participantes é combinada à análise dos pesquisadores. Nesse caso, se o objetivo da terapia é a minimização dos sintomas, a escolha multi matriz pode ser favorável.

Janke e colaboradores²⁰ verificaram que a redução na severidade nos sintomas das doenças inflamatórias intestinais é um fator pré-existente crucial que pode premeditar um acréscimo na qualidade de vida dos pacientes, o que foi futuramente analisado e atestado por Solomon e colaboradores²¹ e também por Hodgkins e colaboradores.²² Além disso, a relevância da análise de remissões

clínicas assegura que a evolução na remissão da doença é, de fato, positiva, uma vez que a leitura de endoscopias, sigmoidoscopias e exames de imagem em geral podem sofrer discrepâncias entre um analisador e outro devido à subjetividade de análise, como reportado por D'Haens e colaboradores.¹⁹

A análise dos sintomas pode ser importante também para premeditar a localização anatômica na qual as lesões podem ser encontradas, como demonstrado por Osada e colaboradores²³ em seu estudo, no qual descobriram que as intensificações das manifestações clínicas da COU refletem principalmente na severidade das lesões distais. Assim, tendo em vista que a tecnologia multi matriz consegue atingir localizações mais distantes em virtude da sua forma de liberação, sugere-se que a escolha por essa tecnologia alcançaria melhores resultados.

A adesão ao tratamento é também um fator de análise importante que, mesmo não sendo tratado nos estudos clínicos, pode ser sugerido baseado em outras literaturas. Como já reportado anteriormente em uma revisão sistemática,²⁴ há uma disparidade grande entre a adesão analisada nos estudos clínicos randomizados e a que ocorre de fato durante uma terapia ambulatorial estabelecida para o tratamento de pacientes com COU, de forma que a exigência da necessidade de avaliação clínica e endoscópica em curtos períodos de tempo influencia na maior utilização e administração correta dos medicamentos, o que não necessariamente reflete no hábito real de consumo de medicamentos após uma terapia instaurada.

Por essa razão, a forma multi matricial apresenta uma discreta vantagem em relação ao comprimido revestido, uma vez que, quando a administração única diária de qualquer medicamento é suficiente para se obter resultados satisfatórios, a adesão ao tratamento desse tipo de terapia é maior, como já relatado por Lichtenstein.²⁵ A adesão influencia ainda no curso crônico da doença, uma vez que todo aquele que permanece em uso contínuo e correto da mesalazina no tratamento da COU tem menores possibilidades de desenvolvimento de câncer colorretal.²⁶

Além disso, a adesão pode influenciar também nos gastos em relação à terapêutica, como verificado por Kane e colaboradores²⁷ em seu experimento, no qual demonstra que a adesão à terapia pode reduzir os índices de recorrência da doença e, assim, reduzir processos de hospitalização e obtenção de outros medicamentos para o controle da doença e, portanto, as despesas.

O perfil e o delineamento dos estudos incluídos revelam que possuem similaridades, principalmente na forma de seleção de pacientes (todos os estudos foram multicêntricos e com o perfil demográfico homogêneo) e na demonstração de resultados, utilizando a escala UC-DAI como principal forma de avaliação dos

sintomas na remissão clínica e sigmoidoscopia como exame de imagem com maior representatividade para avaliação da remissão endoscópica. Outrossim, segundo os experimentos incluídos, não há diferença de ação da mesalazina em sua forma matriz nas diferentes populações, independentemente de idade ou sexo. Esses resultados são consistentes com os encontrados por Lichtenstein e colaboradores,¹² os quais verificaram que sexo, extensão ou diferentes níveis da doença não influenciam na porcentagem de remissão endoscópica ou clínica.

Contudo, a posologia e as concentrações utilizadas entre um estudo e outro foi, de fato, divergente, devido a protocolos clínicos de tratamento de cada localidade ou a exigências regulatórias, como ocorreu no trabalho de D'Haens e colaboradores¹⁹ no qual a concentração máxima de Asacol® utilizada limitou-se em 1,6 g diários por exigência do *Food and Drug Administration* (FDA), impossibilitando a equiparação de doses entre os comprimidos de tecnologia matricial e os convencionais.

A apresentação dos efeitos adversos também se mostrou muito similar entre as duas formas farmacêuticas, de modo que ambas tiveram o relapso da COU e cefaleia como principais representantes, mostrando que os perfis de segurança e tolerabilidade são equivalentes.

A qualidade dos estudos também se mostrou positiva, uma vez que, combinando os dois parâmetros de avaliação da qualidade metodológica utilizados nessa revisão, sugere-se que os três trabalhos encontrados possuem poucas chances de viés em relação à alocação de pacientes, à demonstração de resultados e ao cegamento dos participantes.

Contudo, mesmo que alguns resultados sejam favoráveis para a utilização da tecnologia matricial, e que estudos preliminares já tenham atestado a eficácia do 5-ASA e seu potencial a induzir e manter os níveis de remissão da COU,²⁸ o número escasso de estudos que avaliam a comparação do 5-ASA matricial com os tratamentos convencionais contribui para a relutância da utilização dessa forma farmacêutica. A falta de estudos clínicos não reflete apenas em dúvidas de eficácia, mas também ao alto custo da tecnologia matricial, que faz com que haja uma limitação de indicação do medicamento apenas a pacientes em condição econômica menos favorecida.

Com exceção da análise feita em 2010 por Brereton e colaboradores,²⁹ que descreve sobre vantagens na utilização da tecnologia matricial em relação à convencional (74% de chance de custo-efetividade melhores e adição de 0,011 no *Quality-adjusted Life Years* (QALYs)), não existem ainda estudos

farmacoeconômicos suficientes que consigam justificar a utilização de uma terapia tão cara quando existe uma convencional de igual eficácia, e com custo menor. O alto gasto com a tecnologia matricial também pode tornar os estudos clínicos randomizados mais difíceis.

A escolha terapêutica na condução do tratamento de pacientes com COU, mesmo que sugerida por protocolos oficiais, pode ser flexibilizada tendo em vista as diversas formas de apresentação da mesalazina, permitindo considerar fatores como potencial aquisitivo e acessibilidade ao tratamento. Em relação à tecnologia matricial, além da questão econômica, fatores como localização terapêutica das inflamações e falhas de tratamentos anteriores, por exemplo, podem influenciar na escolha dessa forma de administração devido não só à sua eficácia e segurança, mas também às maiores chances de adesão ao tratamento.

Conclusão

A eficácia dos comprimidos de 5-ASA MMX® é muito semelhante à apresentada pelo comprimido revestido convencional, sendo a tecnologia matricial discretamente superior em parâmetros de remissão clínica. Além disso, o perfil de segurança das duas formas farmacêuticas também se mostra equivalente. No entanto, a escolha pela tecnologia matricial como principal forma de combate à COU ainda é controversa, devido ao alto custo dessa forma farmacêutica.

5 CONCLUSÕES GERAIS DA DISSERTAÇÃO

Além dos resultados fundamentais encontrados e as conclusões referentes a essa análise sistemática, ainda destaca-se a importância das revisões sistemáticas como eficazes representantes da medicina baseada em evidências, principalmente quando se trabalha em um cenário científico no qual faltam recursos para desenvolvimento de pesquisas de pequeno e grande porte. Além disso, é por meio da análise sistemática de trabalhos científicos que se percebe a escassez de estudos comparativos envolvendo formas farmacêuticas já disponíveis no mercado, como é o caso do ácido 5-aminosalicílico, o que pode dificultar, inclusive, a sua disseminação e, conseqüentemente, contribuir para o persistente alto custo de desenvolvimento e obtenção desses medicamentos.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a análise dos resultados e a construção da discussão científica, fica evidente a escassez de estudos científicos comparativos relacionados ao tema, principalmente em relação aos estudos clínicos e farmacoeconômicos. Por isso a necessidade de mais trabalhos experimentais fica clara: porque tornaria a qualidade da evidência maior. Além disso, por se tratar de uma tecnologia relativamente cara, o desenvolvimento de estudos econômicos envolvendo os sistemas matriciais ajudaria na tomada de decisão de grupos médicos ou gestores na inclusão permanente ou temporária dessa forma farmacêutica nos esquemas terapêuticos para pacientes que sofrem com a colite ulcerativa. Além disso, segundo dados de Gastroenterologistas, a utilização da tecnologia multi matriz ainda é discreta, principalmente em relação ao custo elevado do medicamento. Por isso, ele é comumente indicado nos casos de exacerbação de sintomas ou como alternativa a tratamentos sem sucesso, devido, principalmente, à facilidade e à mobilidade posológica, pois sua administração única diária facilita a utilização desse medicamento na rotina dos pacientes.

7 REFERÊNCIAS

7.1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

AGGARWAL, B. B. et al. Inflammation and cancer: How hot is the link?. **Biochemical Pharmacology**, v. 72, n. 11, p. 1605-1621, nov. 2006.

ALBENSI, B. C.; MATTSON, M. P. Evidence for the involvement of TNF and NF-kappa B in hippocampal synaptic plasticity. **Synapse**, v. 35, n. 2, p. 151-159, fev. 2000.

ALEMZADEH, N. et al. Adult height in patients with early onset of Crohn's disease. **Gut**, v. 51, n. 1, p. 26-29, jul. 2002.

BARBIERI, D. Doenças inflamatórias intestinais. **Jornal de Pediatria**, v. 76, n. 2, p. 173-180, 2000.

BENNETT, S.; BENNETT, J.W. The process of evidence-based practice in occupational therapy: informing clinical decisions. **Australian Occupational Therapy Journal**, v. 47, n. 4, p. 171-180, 2000.

BOTELHO, L. L. R.; CUNHA, C. C. A.; MACEDO, M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e Sociedade**, v. 5, n. 11, p. 121-136, 2011.

BROMBERG, J. F. et al. STAT3 as an oncogene. **Cell**, v. 98, n. 3, p. 295-303, ago. 1999.

BURISCH, J.; MUNKHOLM, P. Inflammatory bowel disease epidemiology. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 29, n. 4, p. 357-362, jul. 2013.

CAMPOS, J. V. M. Estado dinâmico do intestino delgado no processo de absorção. II Conceituação atual e fisiopatológica da absorção entérica. Classificação geral das síndromes de má absorção. **Revista Médica Brasileira**, v. 11, p. 450, 1965.

CHIDLEY, C. et al. A yeast-based screen reveals that sulfasalazine inhibits tetrahydrobiopterin biosynthesis. **Nature Chemical Biology**, v. 7, n. 9, p. 375-383, jun. 2011.

COLOMBEL, J. F. et al. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 15, p. 1383-1395, abr. 2010.

CORRIGAN, G.; STEVENS, P. E. Interstitial nephritis associated with the use of mesalazine in inflammatory bowel disease. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 14, n. 1, p. 1-6, jan. 2000.

EADEN, J. Review article: colorectal carcinoma and inflammatory bowel disease. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 20, n. 4, p. 24-30, set. 2004.

EVANS, D. Hierarchy of evidence: a framework for ranking evidence evaluating healthcare interventions. **Journal of Clinical Nursing**, v. 12, n. 1, p. 77-84, jan.

2003.

FERNANDES, M. D. Doença de Crohn metastática sem manifestação clínica intestinal. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 84, n. 6, p. 651-654, dez. 2009.

FRANCO, D. G. Fator de transcrição nuclear kappa B no sistema nervoso central: do fisiológico ao patológico. **Revista da Biologia**, v. 5, p. 13-17, jun. 2010.

GASCHE, C.; CAMPREGHER, C. Aminosalicylates. **Best Practice & Research: Clinical Gastroenterology**, v. 25, p. 535-546, ago. 2011.

GALVÃO, T. F.; PEREIRA, M. G. Revisões sistemáticas de literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 1, p. 183-184, mar. 2014.

GILMORE, T. D. The Rel/NF-kB signal transduction pathway: introduction. **Oncogene**, v. 18, n. 49, p. 442-444, nov. 1999.

GHOSH, S.; SHAND, A.; FERGUSON, A. Ulcerative colitis. **BMJ**, v. 320, p. 1119-1123, abr. 2000.

GUPTA, R. B.; HARPAZ, N.; ITZKOWITZ, S. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. **Gastroenterology**, v. 133, n. 2, p. 1099-1105, out. 2007.

HORST, S. N.; KANE, S. Multi-matrix system (MMX) mesalamine for the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 13, n. 15, p. 2225-2232, out. 2012.

HU, M.Y.; PEPPERCORN, M. A. MMX mesalazine; a novel high-dose, once-daily 5-aminosalicylate formulation for the treatment of ulcerative colitis. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 9, n. 6, p. 1049-1058, abr. 2008.

ITO, H. et al. Direct comparison of two different mesalamine formulations for the maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: a double-blind, randomized study. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 16, n. 9, p. 1575-1582, set. 2010.

KAPPELMAN, M. D. et al. The Prevalence and Geographic Distribution of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in the United States. **Gastroenterology and Hepatology**, v. 5, n. 12, p. 1424-1429, dez. 2007.

KAMM, M. A. et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. **Gastroenterology**, v. 132, n. 1, p. 66-75, jan. 2007.

KAMM, M. A. et al. Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. **Gut**, v. 57, n. 7, p. 893-902, jul. 2008.

KIM, K. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. **The New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 9, p. 873-884, ago. 2006.

KIM, S. F. The role of nitric oxide in prostaglandin biology; update Sangwon F. **Nitric Oxide**, v. 25, n. 3, p. 255-264, out. 2011.

KOELINK, P. J. et al. 5-Aminosalicylic acid inhibits TGF- β 1 signalling in colorectal cancer cell. **Cancer Letters**, v. 287, p.82-90, jan. 2010.

LICHTENSTEIN, G. R.; KAMM, M. A.; BODDU, P. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 5, p. 95-102, jan. 2007.

LIM, W. C. et al. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 7, p. 1-109, 2016.

LINDE, K.; WILICH, S. N. How objective are systematic reviews? Differences between reviews on complementary medicine. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 96, n. 1, p. 17-22, jan.2003.

LOCKHART-MUMMERY, H. E. Some aspects of the pathology of ulcerative colitis. **Proceedings of the Royal Society of Medicine**, v. 52, p. 3-4, jan. 1959.

MAHADEVAN, U. Medical Treatment of Ulcerative Colitis. **Clinics in Colon Rectal Surgery**, v. 17, n. 1, p. 7-19, fev. 2004.

PICON, P. D.; BELTRAME, A. Medicamentos Excepcionais -Retocolite Ulcerativa. In: BRASIL. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas**: volume II. Brasília: Ministério da Saúde, 2003, p. 557-576.

POZZ, A. Cyclooxygenases and lipoxygenases in cancer. **Cancer Metastasis**, v. 30, p. 277-295, dez. 2011.

QURESHI, A.I.; COHEN, R. D. Mesalamine delivery systems: do they really make much difference?. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 57, n. 2, p. 281-302, Jan 2005.

RANSFORD, R .A. J.; LANGMAN, M. J. S. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. **Gut**, v. 51, n. 4, p. 536-539, out. 2002.

RODA, G. et al. Systematic Review with meta-analysis: proximal Disease extension in limited ulcerative colitis. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 45, n. 1, p. 1481-1492, jun. 2017.

ROGLER, G.; BRAND, K.; VOGL, D. Nuclear factor kappa B is activated in macrophages and epithelial cells of inflamed intestinal mucosa. **Gastroenterology**, v. 115, p. 357-369, ago. 1998.

RUTTER, M. et al. Severity of Inflammation Is a Risk Factor for Colorectal Neoplasia in Ulcerative Colitis. **Gastroenterology**, v. 126, p. 441-459, fev. 2004.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudo de revisão sistemática: um guia para a síntese criteriosa da evidencia científica. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 11, n. 1, p. 83-89, fev. 2007.

SARLO, R. S.; BARRETTO, C. R.; DOMINGUES, A. M. Compreendendo a vivência do paciente portador de doença de Crohn. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 21, n.

4, p. 629-635, out. 2008.

SCHREIBER S; KAMM, M. A.; LICHTENSTEIN, G. R. Mesalamine with MMX technology for the treatment of ulcerative colitis. **Expert Review of Gastroenterology & Hepatology**, v. 2, n. 3, p. 299-314, jun. 2008.

SILVA, B. C. et al. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 28, p. 9458-9467, jul. 2014.

STOLFI, C. et al. Cyclooxygenase-2-dependent and independent inhibition of proliferation of colon cancer cells by 5-aminosalicylic acid. **Pharmacy and Biochemistry**, v. 75, n. 3, p. 668-676, fev. 2008.

SUBRAMANIAN, V.; LOGAN, F.R. Chemoprevention of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. **Best Practice & Research: Clinical Gastroenterology**, v. 25, n. 4, p. 593-606, ago. 2011.

SURHA, Y. J. et al. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. **Mol Mech Antic and Antim**, v., 480, p. 480-481, set. 2001.

SUTHERLAND, L. R. et al. 5-aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis and proctitis. **Gastroenterology**, v. 92, n. 6, p. 1894-1898, jun. 1987.

SUTHERLAND, L.R., MACDONALD, J.K. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 10, 2006.

TERZIC, J. et al. Inflammation and Colon Cancer. **Gastroenterology**, v. 138, p. 2101-2114, jun. 2010.

THULUVATH, P. J. et al. Mesalazine induced interstitial nephritis. **Gut**, v. 35, n. 10, p. 1493-1496, 1994.

TRUELOVE, S. C.; WITTS, L. Cortisone in ulcerative colitis: Final report of a therapeutic trial. **British Medical Journal**, v. 29, n. 2, p. 1041-1048, out. 1955.

ULLMAN, T. A.; CROOG, V.; HARPAZ, N. Progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: effect of mesalamine. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 6, p. 1225-1230, nov. 2008.

ULLMAN, T. A.; ITZKOWITZ, S. H. Intestinal Inflammation and Cancer. **Gastroenterology**, v. 140, p. 1807-1816, maio 2011.

VAN BODEGRAVEN, A.; MULDER, C. J. J. Indications for 5-aminosalicylate in inflammatory bowel disease: Is the body of evidence complete?. **World Journal of Gastroenterology**, v. 12, n. 38, p. 6115-6123, out. 2006.

VATAY, A. et al. Relationship between the tumor necrosis factor alpha polymorphism and the serum c-reactive protein levels in inflammatory bowel disease. **Immunogenetics**, v. 55, p. 247-252, 2003.

VELAYOS, F. S.; TERDIMAN, J. P.; WALSH, J. M. Effect of 5-aminosalicylate use on

colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metanalysis of observational studies. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 100, n. 12, p. 1345-1353, jun. 2005.

VICTORIA, C. R.; SASSAK, L. Y.; NUNES, H. R. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. **Archives of Gastroenterology**, v. 46, p. 20-25, mar. 2009.

WANG, C. Y.; MAYO, M. W.; BALDWIN A. S. TNF- and cancer therapy induced apoptosis: potentiation by inhibition of NF-kB. **Science**, v. 274, p. 784-787, nov. 1996.

WHITTLE, B. J.; VARGA, C. New light on the anti-colitic actions of therapeutic aminosalicylates: the role of heme oxygenase. **Pharmacological Reports**, v. 62, p. 548-556, jun. 2010.

7.2 ARTIGO

1. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Ollendrof D, Bousvaros A, Grande RJ, Finkelstein JA. The Prevalence and Geographic Distribution of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in the United States. *Gastroenterol. Hepatol.* 2007; **5**: 1424-9.
2. Silva BC, Lyra AC, Rocha R, Santana GO. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. *World. J. Gastroenterol.* 2014; **20**: 9458-67.
3. Prideaux L, Kamm MA, De Cruz PP, Chan FKL. Inflammatory Bowel disease in Asia: A systematic review. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; **27**: 1266-80.
4. Ullman TA, Itzkowitz SH. Intestinal Inflammation and Cancer. *Gastroenterol.* 2011; **140**: 1807-16.
5. Ghosh S, Shand A, Ferguson A. Ulcerative colitis. *BMJ* 2000, 320: 1119 – 1123.
6. Gasche C, Campregher C. Aminosalicylates. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2011; **25**: 535-46.
7. Whittle BJ, Varga C. New light on the anti-colitic actions of therapeutic aminosalicylates: the role of heme oxygenase. *Pharmacol. Rep.* 2010; **62**: 548-56.
8. Chidley C, Haruki H, Pedersen MG, Muller E, Johnsson K. A yeast-based screen reveals that sulfasalazine inhibits tetrahydrobiopterin biosynthesis. *Nat. Chem. Biol.* 2011; **7**: 375-83.
9. Subramanian V, Logan FR. Chemoprevention of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2011; **25**: 595-606.
10. Ito H, Matsumoto T, Suzuki Y, Aida Y, Yoshida T. Direct comparison of two different mesalamine formulations for the maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: a double-blind, randomized study. *Inflamm. Bowel Dis.* 2010; **16**: 1575-82.
11. Kamm MA, Sandborn WJ, Gassul M, Schreiber S, Jackowski L, Butler T, Lyne A. et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterol.* 2007; **132**: 66-75.
12. Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; **5**: 95-102.
13. Schreiber S, Kamm MA, Lichtenstein GR. Mesalamine with MMX technology for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; **2**: 299-314.
14. Qureshi AI, Cohen RD. Mesalamine delivery systems: do they really make much difference?. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2005; **57**: 281-332.
15. Kamm MA, Lichtenstein WJ, Sandborn S, Schreiber K, Lees K, Barret R, Joseph R. Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut.* 2008; **57**: 893-902.
16. Bezzio C, Fasci-Spurio F, Vigano C, Meucci G, Papi C, Saibeni S. The problem of adherence to Therapy in ulcerative colitis and the potential utility of multi-matrix system (MMX) technology. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; **11**: 33-41.
17. Jadad AR, Moore RA, Carrol D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control. Clin. Trials.* 1996; **17**: 1-12.
18. Prantera C, Kohn A, Campieri M, Caprilli R, Cottone M, Pallone F, Savarino V, et al. Clinical trial: ulcerative colitis maintenance treatment with 5-ASA: a 1-year,

- randomized multicentre study comparing MMX with Asacol. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009; **30**: 908-18.
19. D'haens G, Sandborn WJ, Barret K, Hodgson I, Streck P. Once-Daily MMX ® Mesalamine for Endoscopic Maintenance of Remission of Ulcerative Colitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; **107**: 1064-77.
 20. Janke KH, Klump B, Gregor M, Meisner C, Houser W. Determinants of life satisfaction in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2005; **11**: 272-86.
 21. Solomon D, Yaras A, Hodgkins R, Karlstadt R, Yen L, Kane S. The Impact of MMX mesalazine on disease-specific health-related quality of life in ulcerative colitis patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; **35**: 1386-93.
 22. Hodgkins P, Yen L, Yaras A, Karlstadt R, Solomon D, Kane S. impact of MMX mesalazine in improvement and maintenance of health-related quality of life in patients with ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2013; **19**: 386-96.
 23. Osada T, Ohkusa T, Okayasu I, Yoshida T, Hirai S, Beppu K, Shibuya T, et al. Correlations among total colonoscopic findings, clinical symptoms, and laboratory markers in ulcerative colitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; **23**: 262-7.
 24. Kane SV. Systematic Review; adherence issues in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; **23**: 557-85.
 25. Lichteinstein GR. Budesonide Multi-matrix for the treatment of patients with ulcerative colitis. *Dig. Dis. Sci.* 2016; **61**: 358-70.
 26. Eaden, J. Review article: the data supporting a role for aminosalicylates in the chemoprevention of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003; **18**: 15-21.
 27. Kane, S. The Impact of MMX mesalazine on disease-specific health-related quality of life in ulcerative colitis patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; **35**: 1386-96.
 28. Sandborn WJ, Kamm MA, Lichteinstein GR, Lyne A, Butler T, Joseph RE. MMX Multi Matrix System mesalazine for the induction of remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: a combined analysis of two randomized, double-blind, placebo controlled trials. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; **26**: 206-15.
 29. Brereton N, Bodger K, Kamm MA, Hosgkins P, Yan S, Akehurst R. A cost-effectiveness analysis of MMX mesalazine compared with mesalazine in the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis from a UK prospective. *J. Med. Econ.* 2010; **13**: 148-61.

ANEXOS

ANEXO I – NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA CIENTÍFICA JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Partes do manuscrito

O manuscrito deve ser submetido em arquivos separados: página-título, texto principal e figuras.

Página título

Deve conter:

- (i) Uma breve informação que contenha as palavras-chave (sem abreviações), não passando de 120 caracteres;
- (ii) Nome completo dos autores
- (iii) Filiação institucional
- (iv) Endereços e-mails completos e telefone do autor correspondente
- (v) Declaração de divulgação e agradecimentos

Texto Principal

Não deve incluir nenhuma informação que identifique os autores.

O texto principal deve ser apresentado na seguinte ordem:

- (i) Título;
- (ii) Resumo e palavras-chaves;
- (iii) Texto
- (iv) Referências
- (v) Tabelas (com título e notas de rodapé)
- (vi) Figuras legendadas

Figuras e informações suplementares devem ser enviadas separadamente.

Resumo e palavras-chaves

Qualquer artigo deve conter um resumo estruturado, com no máximo 250 caracteres, com o propósito, procedimento básicos, principais resultados e principais conclusões do estudo. Divida o resumo em: Fundamentação e objetivo, métodos, resultados e conclusões. O resumo não deve conter abreviações ou referências.

Três a cinco palavras-chaves devem estar abaixo do resumo e retiradas da US National Library of Medicine's Medical Subject Heading (MeSH) no endereço eletrônico: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>

Texto

Os autores devem subdividir o texto em: Introdução, Metodologia ou Métodos, Resultados e Discussão.

Referências

- O sistema de Vancouver deve ser utilizado. No texto, as referências devem ser citadas usando números arábicos sobrescritos na ordem de aparecimento.
- A lista de referências deve ser enumerada e listada na ordem de aparecimento do texto.
- Cite o nome dos autores até cinco ou seis nomes. Acima de sete autores utilizar a expressão “et al.”.
- O nome das revistas deve ser abreviada de acordo com o estilo usado na Medline.
- Utilizar apenas a literatura já impressa ou publicada.

Tabelas

Devem ser auto-explicativas sem repetir as informações do texto principal. Enumere as tabelas de forma sequencial e em números arábicos.

As legendas devem ser concisas e compreensíveis. Linhas verticais não podem ser usadas para separar colunas. Título das colunas devem ser breves, com as unidades de medida em parênteses. Todas as abreviações devem ser explicadas nas notas de rodapé. Símbolos das notas de rodapé devem ser usados e ordenados, e limitar o uso de *, **, *** para medidas de valor p.

Cover Letter

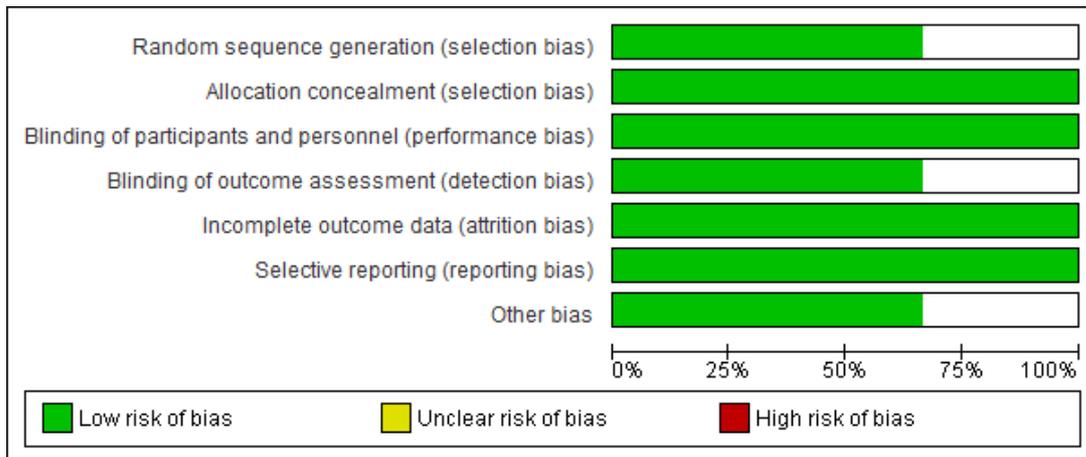
Deve conter:

1. Confirmação de que todos os autores contribuíram para a construção e conteúdo do manuscrito e respectivo papel de cada autor;
2. Confirmação de que o manuscrito não foi publicado previamente em nenhuma linguagem, nem parcialmente nem integralmente;
3. Uma declaração sobre os princípios éticos seguidos a fim de se chegar aos resultados, principalmente para os estudos envolvendo experimentação animal ou humana.
4. Para estudos de efeito farmacológico, a Declaração de Conflito de Interesses deve ser informada (inclusive sobre como se obteve a aprovação dos participantes);
5. Para estudos clínicos, esses devem ser registrados em uma plataforma de acesso público;

ANEXO II – ESTRATÉGIAS DE BUSCA PARA AS BASES DE DADOS PUBMED E
EMBASE

Pubmed	Embase
1. Randomized controlled trial [pt]	1. Randomized controlled trial
2. Controlled trial [pt]	2. MMX mesalamine
3. MMX mesalamine [tiab]	3. MMX mesalazine
4. MMX mesalazine [tiab]	4. MMX 5-ASA
5. MMX 5-ASA [tiab]	5. MMX 5-aminosalicylic acid
6. MMX5- aminosalicylic acid [tiab]	6. Ulcerative colitis
7. Ulcerative colitis [mh]	7. Efficacy
8. Colitis, ulcerative [mh]	8. 1 and 2 or 3 or 4 or 5 and 6 and 7
9. Efficacy [tiab]	
10. 1 or 2 and 3 or 4 or 5 or 6 and 7 or 8 and 9	

ANEXO III- AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ARTIGOS INCLUÍDOS SEGUNDO OS CRITÉRIOS DE RISCO DE VIÉS



ANEXO IV - AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS
INCLUÍDOS NA REVISÃO PELA METODOLOGIA DE JADAD E
COLABORADORES

Itens da Escala de Qualidade	Resposta	Pontuação		
		Kamm et al, 2007	Prantera et al, 2009	D'Haens et al, 2012
1.a O estudo foi descrito como aleatório (uso de palavras como "randômico", "aleatório", "randomização")?	Sim	1	1	1
1.b O método de randomização foi adequado?	Sim	1	1	1
2.a O estudo foi descrito como duplo-cego?	Sim	1	1	1
2.b O método de cegamento foi adequado?	Sim	1	1	1
3. Houve descrição das perdas e exclusões?	Sim	1	1	1
Total	-	5	5	5