



ACESSO ABERTO

Data de Recebimento:

09/10/2023

Data de Aceite:

15/03/2024

Data de Publicação:

23/05/2024

***Autor correspondente:**Renato Massaharu Hassunuma,
rhassunuma@gmail.com**Citação:**

LACERDA, E. L. et al. Uso da nicotina no tratamento da retocolite ulcerativa: uma revisão integrativa baseada em ensaios clínicos. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 5, n. 2, 2024. <https://doi.org/10.51161/integrar/rem/4160>

USO DA NICOTINA NO TRATAMENTO DA RETOCOLITE ULCERATIVA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA BASEADA EM ENSAIOS CLÍNICOS

Elis Lacerda ^a, Renato Massaharu Hassunuma ^a, Patrícia Carvalho Garcia ^a, Sandra Heloisa Nunes Messias ^b.

^a Universidade Paulista – UNIP, Câmpus Bauru. Rua Luís Levorato, 140 – Chácaras Bauruenses, Bauru - SP, CEP: 17048-290.

^b Universidade Paulista – UNIP, Câmpus Paraíso. Rua Vergueiro, 1211, 8º andar – Paraíso, São Paulo – SP, CEP: 01504-001.

RESUMO

Introdução: A retocolite ulcerativa é uma doença inflamatória intestinal crônica e idiopática. O controle da doença é realizado por meio de corticosteroides, ácido 5-aminossalicílico e imunossupressores. Estudos epidemiológicos mostram que as crises desta doença ocorrem em menor frequência em pacientes fumantes. Assim a nicotina surge como terapia alternativa para pacientes que não possuem tolerância para corticosteroides. **Objetivo:** Realizar uma revisão integrativa de ensaios clínicos que utilizaram a nicotina por diferentes vias de administração e observar seus resultados no tratamento da retocolite ulcerativa. **Material e métodos:** Foi realizada a busca de artigos científicos nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System online* (MEDLINE) e *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), usando os descritores “nicotina” e “colite ulcerativa”, e os termos correspondentes em inglês. **Resultados:** Foram identificados 61 artigos em um levantamento realizado em setembro de 2023, sendo selecionados 14 para compor a atual revisão integrativa, baseado nos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. A revisão integrativa mostrou que a nicotina, embora apresente uma eficácia menor que os corticosteroides tradicionalmente utilizados no tratamento da retocolite ulcerativa, pode ser utilizada como um tipo de terapia alternativa. **Conclusões:** A partir da análise dos ensaios clínicos foi possível concluir que a administração de nicotina em cápsulas parece ser a via de administração mais promissora, causando menos efeitos indesejados. Espera-se que novas pesquisas para o estabelecimento de novas vias de administração e formulações de nicotina sejam desenvolvidas para melhorar a tolerância a este fármaco.

Palavras-chave: Farmacologia. Doenças inflamatórias intestinais. Dispositivos para o abandono do uso de tabaco.

DOI: 10.51161/rem/4160

Editora Integrar© 2024.

Todos os direitos reservados.

ABSTRACT

Introduction: Ulcerative colitis is a chronic and idiopathic inflammatory bowel disease. The disease is controlled using corticosteroids, 5-aminosalicylic acid and immunosuppressants. Epidemiological studies show that attacks of this disease occur less frequently in smokers. Thus, nicotine appears as an alternative therapy for patients who do not have tolerance to corticosteroids. **Objective:** To carry out an integrative review of clinical trials that used nicotine through different routes of administration and observe their results in the treatment of ulcerative colitis. **Material and methods:** A search for scientific articles was carried out in the following databases: Virtual Health Library (VHL), Medical Literature Analysis and Retrieval System online (MEDLINE) and Scientific Electronic Library Online (SciELO), using the descriptors “nicotine” and “ulcerative colitis”, and the corresponding terms in English. **Results:** 61 articles were identified in a survey carried out in September 2023, 14 of which were selected to compose the current integrative review, based on the established inclusion and exclusion criteria. The integrative review showed that nicotine, although less effective than corticosteroids traditionally used in the treatment of ulcerative colitis, can be used as a type of alternative therapy. **Conclusions:** From the analysis of clinical trials, it was possible to conclude that the administration of nicotine in capsules appears to be the most promising route of administration, causing fewer unwanted effects. It is expected that new research to establish new routes of administration and nicotine formulations will be developed to improve tolerance to this drug.

Keywords: Pharmacology. Inflammatory bowel diseases. Tobacco use cessation devices.

1 INTRODUÇÃO

A retocolite ulcerativa é uma doença inflamatória intestinal crônica idiopática que acomete o cólon e o reto. Sua etiopatogenia é multifatorial e está associada a fatores como predisposição genética, fatores ambientais, alterações em respostas imunológicas, entre outros. Sua incidência tem aumentado tanto em países desenvolvidos quanto em subdesenvolvidos (KOBAYASHI et al., 2020; UNGARO et al., 2017).

Em 2023, estima-se que a retocolite ulcerativa afete 5 milhões de pessoas no mundo todo. Os pacientes geralmente apresentam uma diarreia com sangue, tendo diagnóstico baseado em achados clínicos, endoscópicos e histológicos. É uma doença sem cura, cujo tratamento farmacológico visa a remissão e prevenção de novas crises (LE BERRE; HONAP; PEYRIN-BIROULET, 2023).

O tratamento convencional para a retocolite ulcerativa inclui medicamentos como o ácido 5-aminossalicílico (mesalazina), corticosteroides (prednisolona) e imunossupressores (UNGARO et al., 2017).

Assim, a nicotina surge no tratamento da retocolite ulcerativa como um método farmacológico alternativo, especialmente em pacientes que não toleram bem o tratamento com corticosteroides, os quais podem causar diversos efeitos colaterais em casos de uso prolongado (GUSLANDI; TITTOBELLO, 1996; THOMAS et al., 1996).

A primeira pesquisa a correlacionar a retocolite ulcerativa e a nicotina foi realizada por Harries, Baird e Rhodes em 1982, a partir de um estudo epidemiológico que observou uma menor população de pessoas fumantes portadoras de retocolite ulcerativa no Reino Unido em comparação com a população de não fumantes.

Entretanto, o consumo de tabaco, em qualquer uma de suas formas, é considerado pela Organização Mundial de Saúde (2023) uma das maiores ameaças à saúde pública, uma vez que mata mais de 8 milhões de pessoas por ano. Destes, 7 milhões de mortes são decorrentes do uso direto do tabagismo e 1,3 milhões ocorrem em não fumantes expostos ao fumo passivo.

Por este motivo, não é justificável a indicação de cigarro no tratamento da retocolite ulcerativa, uma vez que o mesmo é fator causal para quase 50 doenças incapacitantes e fatais como infarto do miocárdio, hipertensão, diabetes, enfisema, doenças cerebrovasculares, diversos tipos de neoplasias, entre outras (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2007).

Assim, oito anos após o primeiro estudo epidemiológico mencionado anteriormente que correlacionou o uso do cigarro com a retocolite ulcerativa, em 1990, Lashner, Hanauer e Silverstein consideraram o uso da goma de nicotina no tratamento da retocolite ulcerativa, realizando o primeiro ensaio clínico em uma amostra de apenas sete pacientes.

Estudos posteriores, sugeriram uma outra forma de utilização da nicotina, também comumente usada no tratamento da dependência química do cigarro, que é o adesivo transdérmico, o qual é aplicado diretamente sobre a pele, para que o fármaco em questão seja absorvido de forma contínua (PASTORE et al., 2015).

Os mecanismos pelos quais a nicotina atua na remissão da retocolite ulcerativa ainda não foram completamente desvendados por pesquisadores. As avaliações microscópicas confirmaram a ação da nicotina na redução do processo inflamatório, do dano tecidual e de infiltração mononuclear durante a fase aguda da inflamação. A nicotina também é capaz de suprimir o aumento do recrutamento de leucócitos na região inflamada do cólon. Entretanto, futuras pesquisas devem ser realizadas para que possa ser compreendidos os mecanismos moleculares por trás desta doença (VERHAEGHE et al., 2023).

Assim, o objetivo principal da presente pesquisa foi utilizar o método de pesquisa de revisão integrativa para verificar os resultados obtidos em ensaios clínicos que utilizaram a nicotina nas vias de administração oral, retal e transcutânea no tratamento de pacientes com retocolite ulcerativa.

2 MATERIAL E MÉTODOS

A presente pesquisa, realizada em setembro de 2023, trata-se de um estudo narrativo bibliográfico de natureza básica, de abordagem qualitativa. Seu objetivo foi exploratório, sendo baseado na coleta de dados realizada a partir de fontes secundárias. A análise de dados foi realizada pelo método de revisão integrativa. A compilação de informações teve como objetivo principal analisar os resultados de ensaios clínicos que utilizaram a nicotina no tratamento de pacientes portadores de retocolite ulcerativa.

Ordinariamente, a pesquisa foi desenvolvida nas sete etapas apresentadas a seguir. A primeira etapa correspondeu à identificação do tema e formulação da questão de pesquisa, sendo estabelecido o tema “avaliação dos efeitos terapêuticos da nicotina na retocolite ulcerativa” e a seguinte questão de pesquisa “Quais os resultados foram observados em ensaios clínicos com pacientes portadores de retocolite ulcerativa após o tratamento com nicotina?”

A segunda etapa correspondeu à busca de os descritores no DeCS/Mesh – Descritores em Ciências da Saúde/*Medical Subject Headings (Mesh Terms)*. Foram escolhidos os termos “nicotina” e “colite ulcerativa” para busca de artigos em português e “*nicotine*” e “*ulcerative colitis*” para busca de artigos em inglês. O termo retocolite ulcerativa não foi adotada na busca, pois não havia o correspondente em inglês no DeCS/Mesh.

Na terceira etapa foi realizada a seleção das bases de dados para o levantamento de artigos disponíveis na literatura. Foram escolhidas: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line* (MEDLINE) e *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO).

A quarta etapa correspondeu à busca avançada de artigos nas bases de dados com auxílio do operador booleano “AND” para combinar os descritores entre si (“*nicotine*” AND “*ulcerative colitis*”).

A quinta etapa foi a seleção de artigos utilizando critérios de inclusão e exclusão. Foram estabelecidos como critérios de inclusão: 1) artigos publicados em português ou inglês; 2) artigos relacionados à temática proposta; 3) artigos disponibilizados na íntegra. Foram estabelecidos como critérios de exclusão: 1) artigos publicados em outros idiomas diferentes dos definidos; 2) artigos não relacionados à temática proposta; 3) artigos disponíveis apenas na forma de resumo; 4) artigos repetidos em duas ou mais bases de dados.

A sexta etapa correspondeu à leitura crítica e análise dos artigos selecionados para verificação de seu conteúdo. Os artigos em que foi observada divergência ao tema foram excluídos da revisão integrativa.

A sétima etapa correspondeu à compilação e sistematização dos dados apresentados em forma de quadros para apresentação da revisão integrativa sobre o assunto.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A revisão integrativa foi iniciada a partir de 61 artigos selecionados em um levantamento realizado em setembro de 2023. Foi observado que todos artigos selecionados estavam disponíveis no MEDLINE e na BVS. A busca booleana usando os descritores selecionados não encontrou nenhum artigo no banco de dados SciELO.

Dos 61 artigos selecionados, foram triados inicialmente 17 artigos, sendo excluídos 4 artigos por inadequação dos idiomas, 10 por divergência ao tema, 25 por repetição em bases de dados e 5 por acesso indisponível ao artigo. Após a leitura dos artigos, foram excluídos mais 3 artigos por divergência ao tema. Os resultados referentes às etapas do levantamento bibliográfico estão sumarizados no Quadro 1.

Quadro 1 – Resultados referentes às etapas do levantamento bibliográfico.

Etapa	Resultado
Identificação	MEDLINE: N = 25 BVS: N = 36 SciELO: N = 0 Total: N = 61
Triagem	Artigos excluídos por inadequação do idioma: N = 4 Artigos excluídos por divergência ao tema: N = 10 Artigos excluídos por repetição em bases de dados: N = 25 Artigos excluídos por acesso indisponível: N = 5 Artigos pré-selecionados: N = 17
Elegibilidade	Artigos excluídos por divergência ao tema após leitura do artigo: N = 3
Inclusão	Artigos incluídos na revisão integrativa: N = 14

Fonte: Autores, 2023.

Assim, a amostra final da revisão integrativa foi composta por 14 artigos científicos, selecionados pelos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos previamente e que estão apresentados no Quadro 2.

Quadro 2 – Artigos selecionados para a revisão integrativa.

Artigo	Autor(es) e ano	Título	Base de dados
1	LASHNER; HANAUER; SILVERSTEIN, 1990	Testing nicotine gum for ulcerative colitis patients	MEDLINE/BVS
2	PULLAN et al., 1994	Transdermal nicotine for active ulcerative colitis	MEDLINE/BVS
3	THOMAS et al., 1995	Transdermal nicotine as maintenance therapy for ulcerative colitis	MEDLINE/BVS
4	PULLAN, 1996	Colonic mucus, smoking and ulcerative colitis	MEDLINE/BVS
5	GUSLANDI; TITTOBELLO, 1996	Pilot trial of nicotine patches as an alternative to corticosteroids in ulcerative colitis	MEDLINE/BVS
6	THOMAS et al., 1996	Transdermal nicotine compared with oral prednisolone therapy for active ulcerative colitis	MEDLINE/BVS
7	SANDBORN et al. 1997a	Nicotine tartrate liquid enemas for mildly to moderately active left-sided ulcerative colitis unresponsive to first-line therapy: a pilot study	MEDLINE/BVS
8	SANDBORN et al., 1997b	Transdermal nicotine for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial	MEDLINE/BVS
9	GREEN et al., 1997	Nicotine enemas for active ulcerative colitis-a pilot study	MEDLINE/BVS
10	GREEN et al., 1998	Nicotine carbomer enemas-pharmacokinetics of a revised formulation	MEDLINE/BVS
11	GREEN et al., 1999	An oral formulation of nicotine for release and absorption in the colon: its development and pharmacokinetics	MEDLINE/BVS
12	GUSLANDI et al., 2002	Distal ulcerative colitis refractory to rectal mesalamine: role of transdermal nicotine versus oral mesalamine	MEDLINE/BVS
13	INGRAM et al., 2005a	Preliminary observations of oral nicotine therapy for inflammatory bowel disease: an open-label phase I-II study of tolerance	MEDLINE/BVS
14	INGRAM et al., 2005b	A randomized trial of nicotine enemas for active ulcerative colitis	MEDLINE/BVS

Fonte: Autores, 2023.

O Quadro 3 apresenta uma síntese dos principais resultados observados nos estudos selecionados na pesquisa.

Quadro 3 – Síntese dos resultados observados nos artigos selecionados, sendo n_t : o número de pacientes no grupo testado, n_p : o número de pacientes do grupo controle que receberam placebo e t : a duração do tratamento em semanas. NI = Dado não informado.

Artigo	Via de administração e dose de nicotina	n_t	n_p	t	Faixa etária	Principais resultados
1	Goma (até 20 mg/dia), sendo que alguns pacientes recebiam mesalazina	4	3	2	Acima de 18	Dos pacientes avaliados, três mostraram melhora no quadro clínico avaliado por meio de proctoscopia sem efeitos adversos com o uso da goma; outros três que não utilizaram a goma apresentaram resultados inconclusivos; e um último paciente não tolerou a medicação e foi retirado do estudo.

Continuando Quadro 3

2	Adesivo transdérmico (15 a 25 mg/dia) e mesalazina	35	37	6	43 ± 14	Foi observada a remissão completa da doença em 17 pacientes que receberam o adesivo e 9 que receberam placebo, por meio de sigmoidoscopia e biópsia. Os resultados indicaram também que o uso da nicotina transdérmica melhora os <u>sintomas da retocolite ulcerativa.</u>
3	Adesivo transdérmico (15 mg/16h/dia) e mesalazina	40	40	6 meses	18-70	Neste estudo, os autores afirmam que não houve um desempenho melhor na remissão da retocolite ulcerativa com o uso do adesivo de nicotina em comparação com o grupo controle que recebeu placebo. A avaliação ocorreu por meio de por meio de sigmoidoscopia e biópsia.
4	Adesivo transdérmico (5 a 25 mg/dia) e mesalazina	35	37	6	22-79	Foi observada a completa remissão clínica da retocolite ulcerativa em 17 dos 35 pacientes que receberam o adesivo, contra 9 dos 37 que receberam placebo, <u>por meio de sigmoidoscopia e biópsia.</u>
5	Adesivo transdérmico (15 mg/dia) e mesalazina	10	0	4	22-39	Foi observada a remissão clínica da retocolite ulcerativa em 7 pacientes com persistência dos resultados até 3 semanas após a retirada da nicotina, com avaliação <u>por meio de endoscopia e biópsia.</u>
6	Adesivo transdérmico (15 a 25 mg/dia) e mesalazina	19	24*	6	NI	Foi observada a remissão sigmoidoscópica completa em 6 pacientes que usavam o adesivo e 14 que receberam a prednisolona, sugerindo que o tratamento com o corticosteroide seja mais eficaz do que com a nicotina. *Neste estudo, o grupo controle recebeu prednisolona ao invés do placebo.
7	Enema líquido de tartarato de nicotina (3 a 6 mg/dia)	10	-	4	17-71	Foi observado que 5 de 7 pacientes apresentaram melhora clínica e sigmoidoscópica. 3 abandonara o tratamento por incapacidade de retenção <u>do enema líquido.</u>
8	Adesivo transdérmico (11 a 22 mg/dia)	31	33	4	17-77	Houve melhora clínica baseada em avaliação clínica e endoscópica em 12 pacientes que receberam o adesivo e 3 que receberam placebo.
9	Enema líquido de nicotina (6 mg/dia) e mesalazina n=16), prednisolona (8), ciclosporina (1) e azatioprina (1)	22	-	4	25-71	Foi observada melhora dos escores sigmoidoscópico e histológico em 10 pacientes, incluindo a remissão completa em 3.

Continuando Quadro 3

10	Enema líquido de nicotina (6 mg/dia) com carbômero poliacrílico	8	-	4	Média etária de 33	Os autores realizaram a medição sanguínea de nicotina e avaliação clínica dos efeitos colaterais, sendo observado que a formulação proposta apresentou melhor tolerância e menor absorção de nicotina pela mucosa colônica.
11	Cápsula de nicotina (6 mg/dia) com carbômero poliacrílico	12	-	1 dia	21-33	Os autores verificaram que a cápsula com a mistura de nicotina com carbômero poliacrílico levou a efeitos secundários em apenas 1 paciente entre 12 voluntários da pesquisa.
12	Adesivo transdérmico (15 mg/dia) e mesalazina	15	15**	4	22-39	Foi observada a remissão por sigmoidoscopia em 12 dos 15 pacientes que receberam o adesivo e de 5 dos 15 pacientes que receberam tratamentos com mesalazina oral. **Neste estudo, o grupo controle recebeu 800 mg de mesalazina oral ao invés do placebo.
13	Cápsula de nicotina (6 a 18 mg/dia) e mesalazina (n=24), prednisolona (10) e/ou azatioprina (12)	26	-	12	27-77	Foi observado que 24 pacientes apresentarem efeitos indesejados pelo uso da nicotina, sendo que mais da metade apresentou estes efeitos no período de aumento da dose. Além disso, 6 dos 13 pacientes com doença ativa se tornaram assintomáticos e 11 pacientes conseguiram reduzir a medicação concomitante.
14	Enema líquido de nicotina (6 mg/dia) com carbômero poliacrílico	52	43	6	22-83	Foi observada a remissão por sigmoidoscopia em 14 pacientes que receberam o enema e de 14 dos que receberam o placebo.

Fonte: Autores, 2023.

A presente revisão integrativa permitiu construir uma visão panorâmica e evolutiva da história da utilização da nicotina no tratamento da retocolite ulcerativa, permitindo também comparar os resultados observados com o uso da nicotina com os de outros fármacos.

O uso de corticosteroides no tratamento da retocolite ulcerativa já está muito bem estabelecido na literatura (UNGARO et al., 2017). Estudos sugerem que seu uso na remissão e melhora da doença seja inclusive mais eficaz que o uso da nicotina (THOMAS et al., 1996).

Mas este fato não invalida o uso da nicotina, de tal forma que gomas, adesivos, enemas e cápsulas com nicotina podem ser considerados tratamentos alternativos para os quadros de retocolite ulcerativa; especialmente nos casos onde o paciente não tolera muito o uso de corticosteroides (GUSLANDI; TITTOBELLO, 1996; THOMAS et al., 1996).

Um dos fármacos mais utilizados na terapia da retocolite ulcerativa é a mesalazina, também conhecida como ácido 5-aminossalicílico. Este é um fármaco pertencente ao grupo dos aminossalicilatos (UNGARO et al., 2017).

Vale ressaltar que estudos sugerem que a nicotina usada na forma de adesivo transdérmico combinada com enemas de mesalazina apresenta resultados superiores do que a utilização das formas combinadas de mesalazina nas formas oral e retal (GUSLANDI et al., 2002).

A partir da atual revisão integrativa foi possível observar que vários métodos de uso de nicotina foram testados na terapia para a retocolite ulcerativa, havendo quatro formas principais de administração testadas até o presente momento: gomas de nicotina (LASHNER; HANAUER; SILVERSTEIN, 1990), adesivos transdérmicos (GUSLANDI; TITTOBELLO, 1996; PULLAN, 1996; PULLAN et al., 1994; THOMAS et al., 1995; THOMAS et al., 1996), enemas líquidos (SANDBORN et al. 1997a; GREEN et al., 1997; GREEN et al., 1998) e cápsulas de nicotina (GREEN et al., 1999; INGRAM et al., 2005a).

Para avaliar a remissão ou melhora na doença, várias pesquisas consideraram a endoscopia seguida de uma biópsia confirmatória para verificados os aspectos macro e microscópicos de regiões colônicas após o uso da nicotina (GUSLANDI; TITTOBELLO, 1996; PULLAN, 1996; SANDBORN et al., 1997b).

Foi observado também que uma das principais limitações no uso da nicotina no tratamento da retocolite ulcerativa corresponde aos efeitos colaterais indesejados observados, principalmente no uso de gomas (LASHNER; HANAUER; SILVERSTEIN, 1990) e de adesivos transdérmicos (PULLAN, 1996; PULLAN et al., 1994; THOMAS et al., 1995).

Entretanto, vale a pena mencionar que alguns estudos foram conduzidos em pacientes que não eram fumantes (THOMAS et al., 1995) e que talvez por isso, os efeitos indesejados tenham sido menos tolerados pelos mesmos.

Estudos relatam que parte dos pacientes frequentemente abandonam o tratamento com a nicotina devido aos efeitos colaterais como: náuseas, tonturas (PULLAN et al., 1994; SANDBORN et al., 1997a; THOMAS et al., 1995; THOMAS et al., 1996), cefaleia (PULLAN et al., 1994), distúrbios do sono (PULLAN et al., 1994; SANDBORN et al., 1997a), coceira (THOMAS et al., 1995) e tremores (SANDBORN et al., 1997a; THOMAS et al., 1996).

Entretanto, é importante mencionar, que nos casos em que o paciente tolera o uso de adesivos transdérmicos de nicotina, a administração de uma dosagem mais elevada (em torno de 22 mg/dia) apresenta uma maior eficácia no controle das manifestações clínicas de retocolite ulcerativa leve a moderada (SANDBORN et al., 1997b).

Uma opção para reduzir os efeitos colaterais da nicotina observados no uso de gomas e adesivos transcutâneos é a utilização de enema retal líquido que foi proposto por SANDBORN et al. (1997a) com o objetivo de reduzir a absorção sistêmica de nicotina. Entretanto, foi observado um outro efeito indesejado: a incapacidade de retenção de líquidos por parte dos pacientes.

No intuito de melhorar a tolerância ao enema retal, Green et al. (1998) propuseram uma formulação contendo nicotina combinada com carbômero policrílico que também reduz e retarda a absorção da nicotina, podendo amenizar os efeitos observados em alguns pacientes.

Embora os estudos utilizando enemas de nicotina mostrem resultados bastante promissores, vários deles foram realizados sem a presença de um grupo controle que houvesse recebido um placebo (SANDBORN et al. 1997a; GREEN et al., 1997; GREEN et al., 1998).

Assim, INGRAM et al. (2005b) realizaram uma pesquisa com 53 pacientes em tratamento ativo e 43 que receberam placebo, sendo observado que os enemas de nicotina de 6 mg foram bem tolerados quando comparados aos resultados observados no grupo controle.

Uma redução significativa dos efeitos indesejados da nicotina foi observada por Green et al. (1999) ao inserir 3 mg de nicotina e o carbômero policrílico em uma cápsula, a qual permitiu que o conteúdo se mantivesse intacto até sua chegada no íleo. Neste estudo, os autores tiveram apenas 1 único paciente com efeitos colaterais provocados pela nicotina, dentre os 12 voluntários da pesquisa.

Ingram et al. (2005a) também observaram que embora os efeitos do uso da nicotina em cápsula por pacientes com retocolite ulcerativa sejam frequentes (24 de 26 pacientes), estes foram bem tolerados, sendo considerados efeitos indesejados não graves. Desta forma, a utilização das cápsulas de nicotina parece ser uma forma promissora para a administração do fármaco em pacientes com retocolite ulcerativa.

Não se pode deixar de mencionar que um outro fator importante que leva os pacientes a serem retirados das pesquisas realizadas é a recaída no vício de fumar. No estudo conduzido por THOMAS et al., 1995, foi verificado que dos 40 pacientes que receberam adesivos transdérmicos com nicotina, 22 foram retirados da pesquisa, sendo 14 por recaída e 8 por outros motivos como efeitos colaterais e violações do protocolo. No grupo que recebeu placebo, os resultados não foram muito diferentes. Dos 40 pacientes, 20 foram retirados prematuramente da pesquisa, sendo 17 por recidiva e 3 por outros motivos.

Em relação à goma de nicotina, vale a pena mencionar que embora a mesma seja amplamente utilizada na terapia da dependência de nicotina (HAXBY, 1995) e como forma de reposição de nicotina para cessação do vício de fumar (STEAD et al., 2008), deve ser considerado que a nicotina, o principal componente da fumaça do cigarro, está associada ao aumento de resistência à insulina, hiperinsulinemia e aumento da morbidade cardiovascular (ELIASSON; TASKINEN; SMITH, 1996).

Desta forma, devido aos efeitos indesejados da terapia de reposição de nicotina de longa duração, deve ser considerado o uso da nicotina de forma intermitente, especialmente nos períodos de recidiva. Neste sentido, um estudo realizado por Guslandi e Tittobello em 1996 mostrou que a remissão da retocolite ulcerativa em casos de recidivas leves a moderadas chega a durar até 3 meses após a retirada da nicotina.

Assim, a partir da revisão integrativa realizada podemos apontar a necessidade de futuras pesquisas que visem responder as duas questões apresentadas a seguir: 1) Quais são os mecanismos bioquímicos que explicam a melhora promovida pela nicotina nos casos de retocolite ulcerativa?; e 2) É possível desenvolver uma formulação a ser usada por via oral ou retal que reduza os efeitos observados pelo uso da nicotina e aumente a tolerância de seu uso por pacientes com retocolite ulcerativa?

4 CONCLUSÃO

A revisão integrativa realizada na atual pesquisa mostra que a nicotina, embora apresente uma eficácia menor que os corticosteroides tradicionalmente utilizados no tratamento da retocolite ulcerativa, surge como uma terapia alternativa para os pacientes que não possuem uma boa tolerância a medicamentos como a prednisona. Além disso, a análise de ensaios clínicos mostrou que a administração de nicotina em cápsulas parece ser a via de administração mais promissora, pois causa menos efeitos indesejados no paciente.

O levantamento bibliográfico realizado mostra uma necessidade de desenvolvimento de novas pesquisas sobre o assunto. O último ensaio clínico localizado a partir dos critérios de seleção da presente pesquisa foi encontrado em 2005, sendo a maioria dos estudos realizados na década de 90. Além disso, não existem estudos atuais que expliquem os mecanismos moleculares de como a nicotina atua no tratamento do retocolite ulcerativa.

Embora parte da desistência do uso deste tipo de tratamento se deva aos efeitos indesejados e a recaída no vício de fumar; futuras pesquisas são necessárias para que novas vias de administração e formulações de nicotina possam ser desenvolvidas para aumentar a tolerância a este fármaco.

CONFLITO DE INTERESSE

Não há conflito de interesse na presente pesquisa.

REFERÊNCIAS

ELIASSON, B.; TASKINEN, M. R.; SMITH, U. Long-term use of nicotine gum is associated with hyperinsulinemia and insulin resistance. **Circulation**, v. 94, n. 5, p. 878-81, 1996 Sep. 1. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.cir.94.5.878?url_ver=Z39.88-2003. Acesso em: 16 set. 2023.

GREEN, J. T.; EVANS, B. K.; RHODES, J.; THOMAS, G. A.; RANSHAW, C.; FEYERABEND, C.; RUSSELL, M. A. An oral formulation of nicotine for release and absorption in the colon: its development and pharmacokinetics. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v. 48, n. 4, p. 485-93, 1999 Oct. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2014372/>. Acesso em: 16 set. 2023.

GREEN, J. T.; RHODES, J.; THOMAS, G. A.; EVANS, B. K.; FEYERABEND, C.; RUSSELL, M. A.; SANDBORN, W. J. Nicotine carbomer enemas-pharmacokinetics of a revised formulation. **Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.**, v. 30, n. 3, p. 260-5, 1998 Jun.

GREEN, J. T.; THOMAS, G. A.; RHODES, J.; WILLIAMS, G. T.; EVANS, B. K.; RUSSELL, M. A.; FEYERABEND, C.; RHODES, P.; SANDBORN, W. J. Nicotine enemas for active ulcerative colitis-a pilot study. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v. 11, n. 5, p. 859-63, 1997 Oct. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2036.1997.00220.x>. Acesso em: 16 set. 2023.

GUSLANDI, M.; TITTOBELLO, A. Pilot trial of nicotine patches as an alternative to corticosteroids in ulcerative colitis. **J. Gastroenterol.**, v. 31, n. 4, p. 627-9, 1996 Aug. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02355071>. Acesso em: 16 set. 2023.

GUSLANDI, M.; FREGO, R.; VIALE, E.; TESTONI, P. A. Distal ulcerative colitis refractory to rectal mesalamine: role of transdermal nicotine versus oral mesalamine. **Can. J. Gastroenterol.**, v. 16, n. 5, p. 293-6, 2002 May.

HARRIES, A. D.; BAIRD, A.; RHODES, J. Non-smoking: a feature of ulcerative colitis. **Br. Med. J. (Clin Res Ed)**, v. 284, n. 6317, p. 706, 1982 Mar. 6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1496690/pdf/bmjcred00596-0030.pdf>. Acesso em: 16 set. 2023.

HAXBY, D. G. Treatment of nicotine dependence. **Am. J. Health Syst. Pharm.**, v. 52, n. 3, p. 265-81, 1995 Feb. 1. Disponível em: <https://academic.oup.com/ajhp/article-abstract/52/3/265/5092208>. Acesso em: 16 set. 2023.

INGRAM, J. R.; RHODES, J.; EVANS, B. K.; THOMAS, G. A. Preliminary observations of oral nicotine therapy for inflammatory bowel disease: an open-label phase I-II study of tolerance. **Inflamm. Bowel Dis.**, v. 1, n. 12, p. 1092-6, 2005a Dec. Disponível em: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/11/12/1092/4685983>. Acesso em: 16 set. 2023.

INGRAM, J. R.; THOMAS, G. A.; RHODES, J.; GREEN, J. T.; HAWKES, N. D.; SWIFT, J. L.; SRIVASTAVA, E. D.; EVANS, B. K.; WILLIAMS, G. T.; NEWCOMBE, R. G.; COURTNEY, E.;

- PILLAI, S. A randomized trial of nicotine enemas for active ulcerative colitis. **Clin. Gastroenterol. Hepatol.**, v. 3, n. 11, p. 1107-14, 2005b Nov. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542-3565\(05\)00849-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542-3565(05)00849-9). Acesso em: 16 set. 2023.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Tabagismo: um grave problema de saúde pública**. 2007. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/tabagismo-grave-problema-de-saude-publica-2007.pdf>. Acesso em: 16 set. 2023.
- KOBAYASHI, T.; SIEGMUND, B.; LE BERRE, C.; WEI, S. C.; FERRANTE, M.; SHEN, B.; BERNSTEIN, C. N.; DANESE, S.; PEYRIN-BIROULET, L.; HIBI, T. Ulcerative colitis. **Nat. Rev. Dis. Primers.**, v. 6, n. 1, p. 74, 2020 Sep. 10. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41572-020-0205-x>. Acesso em: 16 set. 2023.
- LASHNER, B. A.; HANAUER, S. B.; SILVERSTEIN, M. D. Testing nicotine gum for ulcerative colitis patients. Experience with single-patient trials. **Dig. Dis. Sci.**, v. 35, n. 7, p. 827-32, 1990 Jul. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF01536795>. Acesso em: 16 set. 2023.
- LE BERRE, C.; HONAP, S.; PEYRIN-BIROULET, L. Ulcerative colitis. **The Lancet**, v. 402, n. 10401, p. 571-84, 2023 Aug. 12. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)00966-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)00966-2/fulltext). Acesso em: 17 set. 2023.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Tobacco**. 31 Jul. 2023. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco#:~:text=The%20tobacco%20epidemic%20is%20one,%2Dhand%20smoke%20\(1\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco#:~:text=The%20tobacco%20epidemic%20is%20one,%2Dhand%20smoke%20(1).). Acesso em: 16 set. 2023.
- PASTORE, M. N.; KALIA, Y. N.; HORSTMANN, M.; ROBERTS, M. S. Transdermal patches: history, development and pharmacology. **Br. J. Pharmacol.**; v. 172, n. 9, p. 2179-209, 2015 May. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4403087/>. Acesso em: 16 set. 2023.
- PULLAN, R. D. Colonic mucus, smoking and ulcerative colitis. **Ann. R. Coll. Surg. Engl.**, v. 78, n. 2, p. 85-91, 1996 Mar. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2502541/>. Acesso em: 16 set. 2023.
- PULLAN, R. D.; RHODES, J.; GANESH, S.; MANI, V.; MORRIS, J. S.; WILLIAMS, G. T.; NEWCOMBE, R. G.; RUSSELL, M. A.; FEYERABEND, C.; THOMAS, G. A.; SAWE, U. Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. **N. Engl. J. Med.**, v. 33, n. 12, p. 811-5, 1994 Mar. 24. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199403243301202?url_ver=Z39.88-2003. Acesso em: 16 set. 2023.
- SANDBORN, W. J.; TREMAINE, W. J.; LEIGHTON, J. A.; LAWSON, G. M.; ZINS, B. J.; COMPTON, R. F.; MAYS, D. C.; LIPSKY, J. J.; BATTS, K. P.; OFFORD, K. P.; HURT, R. D.; GREEN, J. Nicotine tartrate liquid enemas for mildly to moderately active left-sided ulcerative colitis unresponsive to first-line therapy: a pilot study. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v. 11, n. 4, p. 663-71, 1997a Aug. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2036.1997.00208.x>. Acesso em: 16 set. 2023.
- SANDBORN, W. J.; TREMAINE, W. J.; OFFORD, K. P.; LAWSON, G. M.; PETERSEN, B. T.; BATTS, K. P.; CROGHAN, I. T.; DALE, L. C.; SCHROEDER, D. R.; HURT, R. D. Transdermal nicotine for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Ann. Intern. Med.**, v. 126, n. 5, p. 364-71, 1997b Mar. 1. Disponível em: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-126-5-199703010-00004>. Acesso em: 16 set. 2023.

STEAD, L. F.; PERERA, R.; BULLEN, C.; MANT, D.; LANCASTER, T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. **Cochrane Database Syst. Rev.**, n. 1, p. CD000146, 2008 Jan. 23. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000146.pub3/full>. Acesso em: 16 set. 2023.

THOMAS, G. A.; RHODES, J.; MANI, V.; WILLIAMS, G. T.; NEWCOMBE, R. G.; RUSSELL, M. A.; FEYERABEND, C. Transdermal nicotine as maintenance therapy for ulcerative colitis. **N. Engl. J. Med.**, v. 332, n. 15, p. 988-92, 1995 Apr. 13. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199504133321503>. Acesso em: 16 set. 2023.

THOMAS, G. A.; RHODES, J.; RAGUNATH, K.; MANI, V.; WILLIAMS, G. T.; NEWCOMBE, R. G.; RUSSELL, M. A.; FEYERABEND, C. Transdermal nicotine compared with oral prednisolone therapy for active ulcerative colitis. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, v. 8, n. 8, p. 769-76, 1996 Aug. Disponível em: https://journals.lww.com/eurojgh/abstract/1996/08000/transdermal_nicotine_compared_with_oral.9.aspx. Acesso em: 16 set. 2023.

UNGARO, R.; MEHANDRU, S.; ALLEN, P. B.; PEYRIN-BIROULET, L.; COLOMBEL, J. F. Ulcerative colitis. **Lancet**, v. 389, n. 10080, p. 1756-70, 2017 Apr. 29. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6487890/>. Acesso em: 16 set. 2023.

VERHAEGHE, C.; TALIKKA, M.; SEWER, A.; SIERRA, N.; AUBERSON, M.; PERIC, D.; BORNAND, D.; DULIZE, R.; GUEDJ, E.; NEF, P.; TABRUYN, S. P.; HOENG, J.; PEITSCH, M. C.; SASSO, G. L. Tobacco alkaloid assessment in a DSS-induced colitis mouse model with a fully humanized immune system. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 24, n. 7, p. 6419, 2023 Mar. 29. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10095104/>. Acesso em: 21 nov. 2023.