

6700015 - Tratamento de doenças pulmonares obstrutivas

Soraia Costa ~ ICB-I, Sala 326



1. Introdução/Conceitos
2. Objetivos: farmacologia das principais classes de fármacos usados no tratamento de doenças pulmonares (SUS)
 - a. Farmacodinâmica
 - b. Farmacocinética
 - c. Efeitos adversos/Interações

THE BIG FIVE

COPD, asthma, acute lower respiratory tract infections, TB and lung cancer are among most common causes of severe illness and death worldwide.

> 300 milhões

> 200 milhões



Tabagismo – 156.216 mortes/ano (2015)
DPOC – 74% (Pinto et al., 2017, INCA 2018)

Asma – 2.047 mortes/ano (2013)
= 5 óbitos/dia (Cardoso et al., J Bras Pneumol 2017)



Definition & Differential Diagnosis:



COPD

Common preventable and treatable disease, is characterized by airflow limitation that is usually progressive and associated with an enhanced chronic inflammatory response in the airways and the lung to noxious particles or gases.

ASTHMA



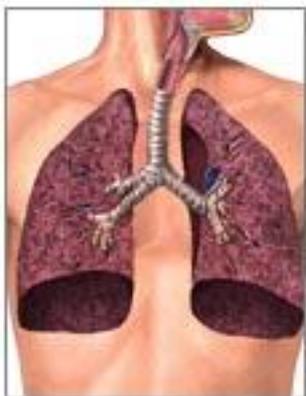
Definition of Asthma

- A chronic inflammatory disorder of the airway
- Infiltration of mast cells, eosinophils and lymphocytes
- Recurrent episodes of wheezing, coughing and shortness of breath
- Widespread, variable and often reversible airflow limitation
- Airway hyperresponsiveness

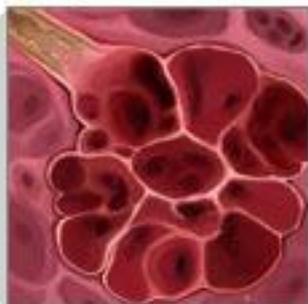


COPD

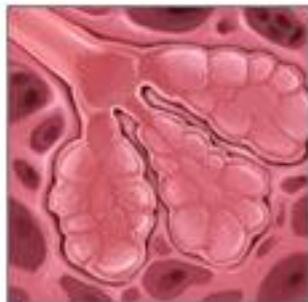
ASTHMA



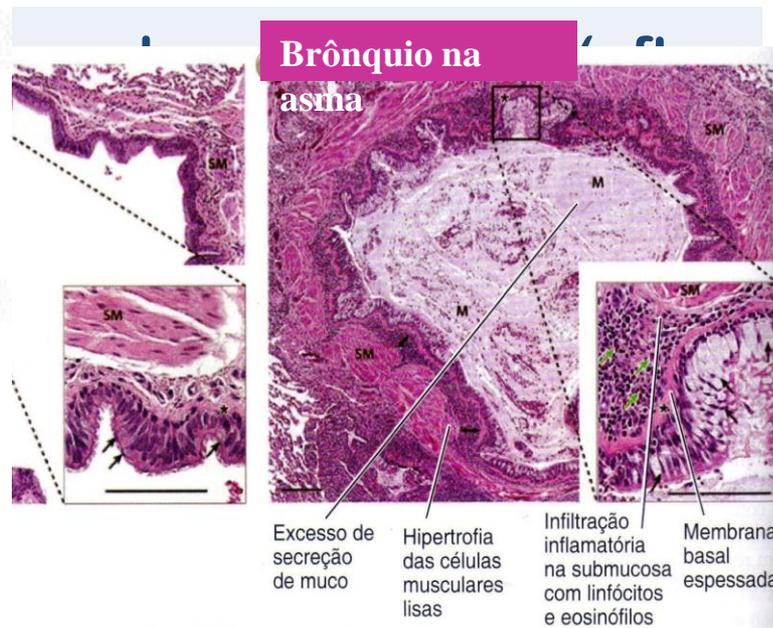
Visão ampliada dos sacos de ar (alvéolos)



Enfisema:
Sacos de ar enfraquecidos e em colapso com excesso de muco



Normal
sacos de ar saudáveis



Brônquio na asma

Excesso de secreção de muco
Hipertrofia das células musculares lisas
Infiltração inflamatória na submucosa com linfócitos e eosinófilos
Membrana basal espessada

History of asthma



Definition & Differential Diagnosis



INFLAMMATION	ASTHMA	COPD
<i>Cells</i>	Mast cells Eosinophils CD4 ⁺ T cells Macrophages +	Neutrophils CD8 ⁺ T cells Macrophages +++
<i>Mediators</i>	LTD ₄ , histamine IL-4, IL-5 ROS +	LTB ₄ IL-8, TNF- α ROS +++
<i>Effects</i>	All airways Little fibrosis Ep shedding	Periph airways Lung destruction Fibrosis + Sq metaplasia
<i>Response to steroids</i>	+++	-



Therapeutic Options: ASTHMA DPOC Medications



Classification of anti-asthma drugs

Symptomatic (bronchodilators)

β_2 Adrenoceptor agonists (short-acting e.g. albuterol
long-acting e.g. salmeterol)

Anticholinergics (e.g. ipratropium bromide)

Xanthines (e.g. theophylline)

Prophylactic (prevent inflammation)

Cromolyn sodium, nedocromil sodium, ketotifen

Xanthines (e.g. theophylline)

Glucocorticosteroids (e.g. budesonide)

Antagonistas de leucotrienos peptidicos (LTD4)

Anti-inflammatory (resolve inflammation)

Glucocorticosteroids (e.g. budesonide)

Beta₂-agonists

Short-acting beta₂-agonists

Long-acting beta₂-agonists

Anticholinergics

Short-acting anticholinergics

Long-acting anticholinergics

Combination short-acting beta₂-agonists
+ anticholinergic in one inhaler

Combination long-acting beta₂-agonists
+ anticholinergic in one inhaler

Methylxanthines

Inhaled corticosteroids

Combination long-acting beta₂-agonists
+ corticosteroids in one inhaler

Systemic corticosteroids

Phosphodiesterase-4 inhibitors



Tratamento de doenças pulmonares obstrutivas



1. Classes Farmacológicas (Mecanismo de Ação)

BRONCODILATADORES

- Agonistas β 2 adrenérgicos
- **Anticolinérgicos**
- **Metilxantinas**

AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS

- **Corticosteroides** - **Modificadores da via dos LTs**
- **Cromoglicatos** - **Anticorpos Anti-IgE** - **ANTI-H1**

OUTROS

Mucolíticos - **Expectorantes** - **Anti-tussígeno**
Modificadores biológicos - **Inibidores de fosfodiesterase...**

2. Fisiopatologia

Antiasmáticos
Etc.

Broncodilatadores

(Relação estrutura-atividade)

1. Agonistas β 2-adrenérgicos

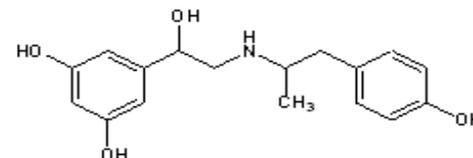
CURTA DURAÇÃO (resgate ou alívio) – 4 a 6 h

- **Salbutamol** (nebulização ou aerossol)

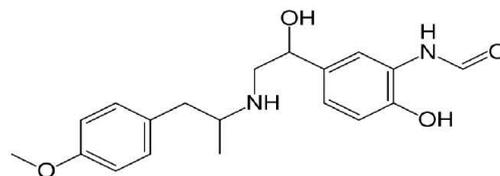
- **Fenoterol*** (idem)

- **Terbutalina** (inalatória e s.c.)

Ef. Máx.: 15-30 min



Aerossol
Inalador de dose
Nebulização
Comprimido
Injetável



***LONGA DURAÇÃO (LABA) – 12 h**
(prevenção/manutenção)

- **Formoterol*** (inalação, aerossol)

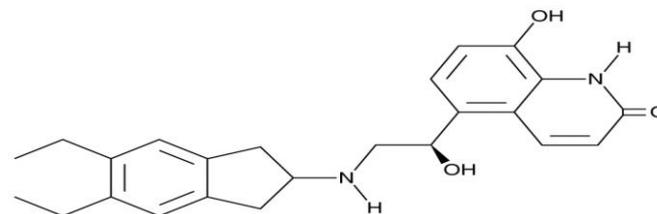
- **Salmeterol** (inalação)

ULTRA-LONGA DURAÇÃO: 24 h

- **Indacaterol+**

- **Vilanterol**

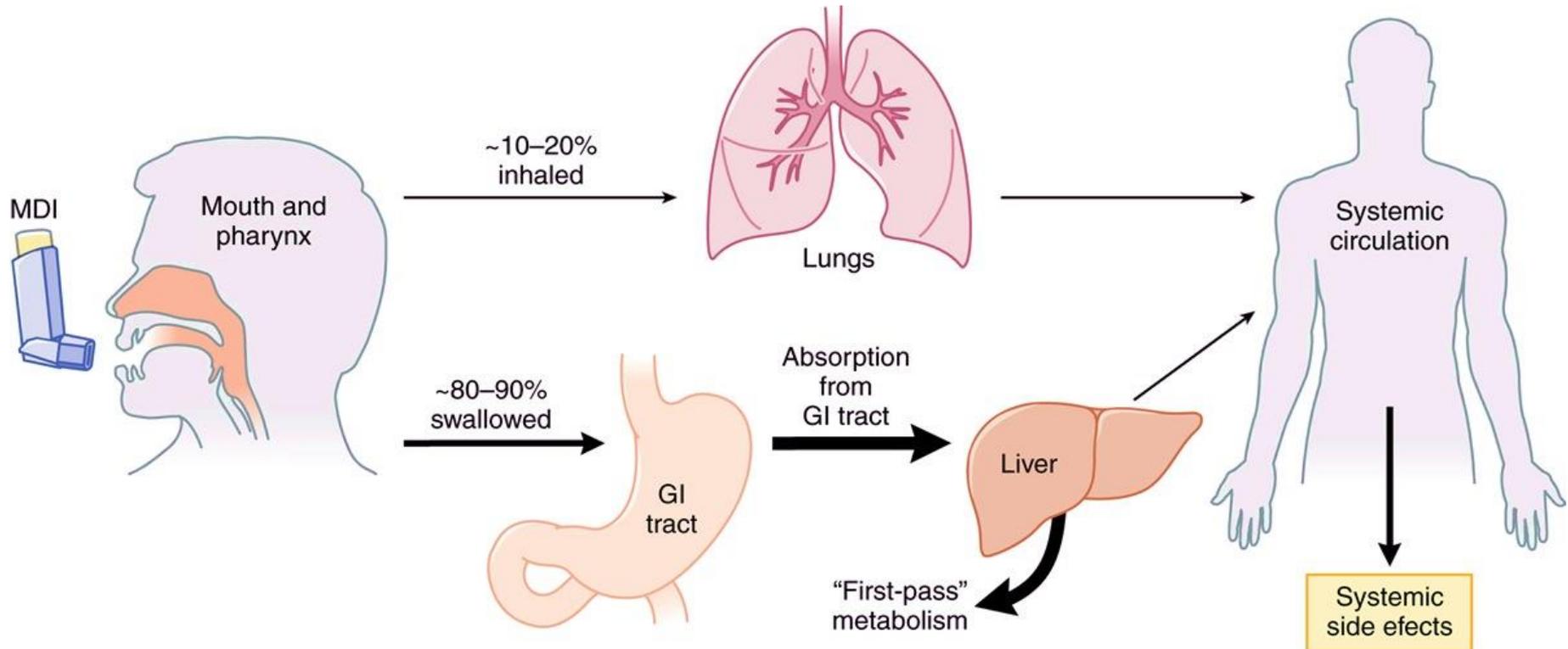
- **Olodaterol**



*FDA (LABA > risco de asma fatal - uso associado sempre ao corticoide)

+ indicado p/DPOC mas pode ser usado na asma grave

Vias de distribuição - Inalatória



- Via preferida para asma e DPOC
- Doses eficazes com risco muito menor de efeitos colaterais
- Partículas com 2-5 micras

Formas farmacêuticas inaláveis

- Inaladores de dose calibrada (pMDI)
- Câmaras espaçadoras: reduzem velocidades e o tamanho das partículas; redução de deglutição do fármaco; (úteis em crianças)
- Inaladores de pó seco
- Nebulizadores



Via oral e parenteral

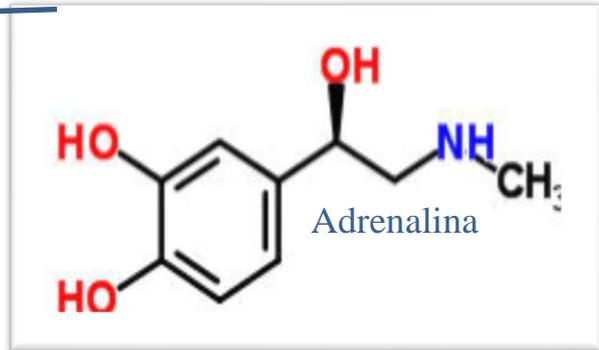
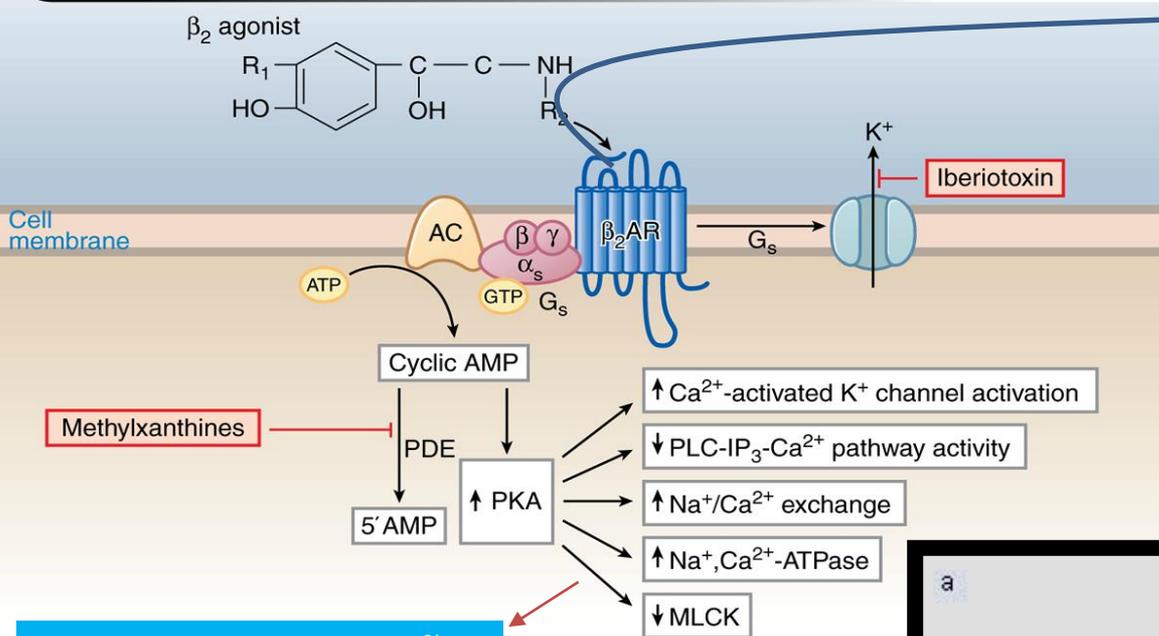
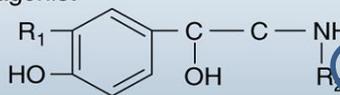


Broncodilatadores

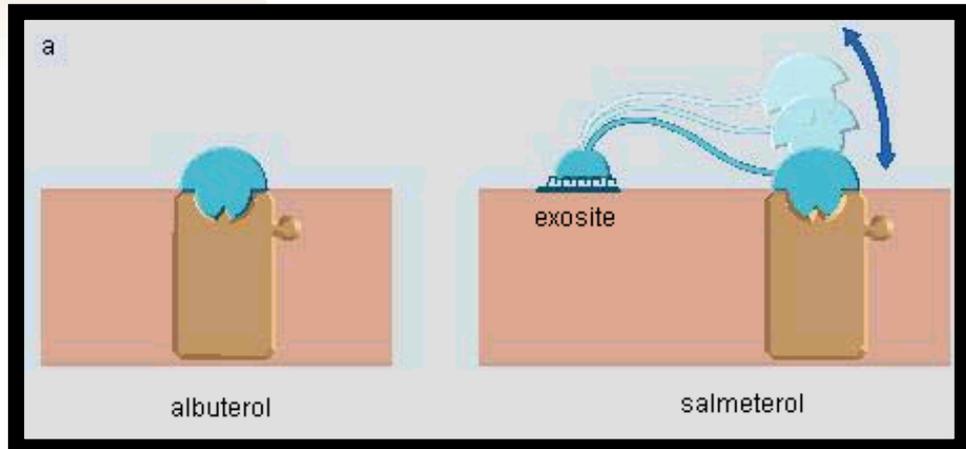
(Farmacodinâmica - Farmacocinética)

Agonistas β_2 -adrenérgicos

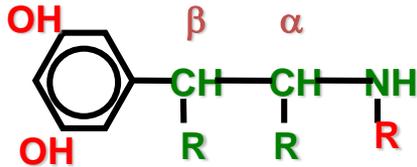
β_2 agonist



BRONCODILATAÇÃO



Agonistas β 2-adrenérgicos



- ✓ **Fármacos + seletivas**
- ✓ **> disponibilidade via oral**
- ✓ **< velocidade metabolização**

Salbutamol

Metaproterenol*

Fenoterol

Albuterol*

Formoterol**

Salmeterol***

Bitolterol+

Inalação:

Efeitos rápidos (em min)

> seletividade no tecido pulmonar

< tendência a regulação (-) s β receptores

Via oral: > Demora para iniciar efeito (absorção-distribuição...)

Pró-droga clivada por esterases pulmonares+, Ação rápida e Tempo $\frac{1}{2}$ vida 2-3h*
 Longa duração** e longa duração mas c/início de efeito demorado***



Broncodilatadores

(Farmacodinâmica - Farmacocinética)



Agonistas β 2-adrenérgicos

Não são alvos para a COMT* e sofre baixo metabolismo pela MAO
Baixa atividade sobre receptores α

Metabolismo hepático
Excreção renal (>70 %)

Controle Profilático da broncoconstrição
Reversão da broncoconstrição aguda

Controle do tônus das vias aéreas

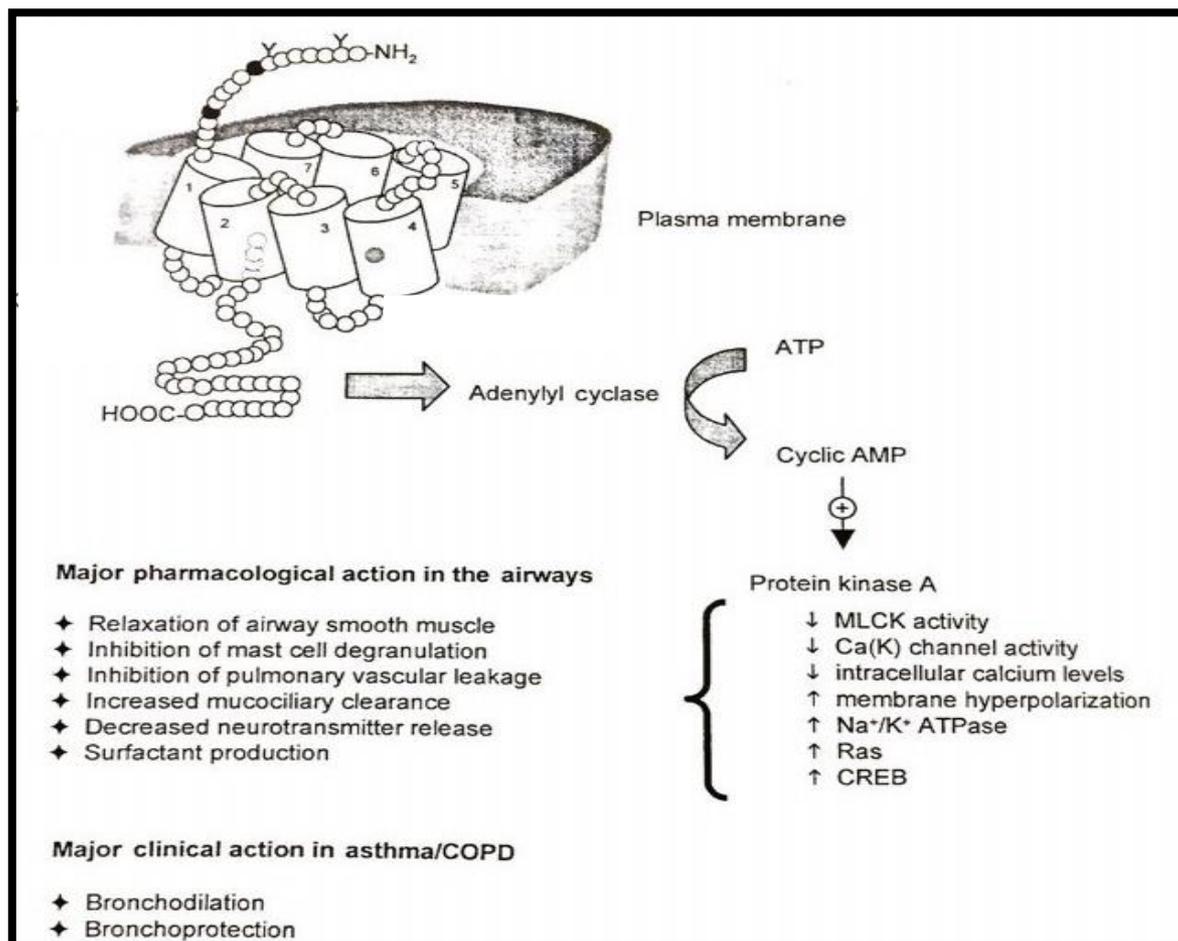
Reduz a atividade funcional de células inflamatórias.

*. *Catecol O-Metil Transferase*; ** *Monoamino oxidase*.

Broncodilatadores

(Usos e Efeitos Farmacológicos)

Agonistas β 2-adrenérgicos – Asma e DPOC





Broncodilatadores

(Efeitos Adversos - Agonistas adr β_2)



Taquicardia

Br. J. Pharmac. (1983), **80**, 711–717

β -Adrenoceptors of the human myocardium: determination of β_1 and β_2 subtypes by radioligand binding

Alain Heitz, Jean Schwartz* & Jeanne Velly*

Service de Chirurgie Cardiovasculaire, Clinique chirurgicale A, Hospices Civils, 67000 Strasbourg and Institut de Pharmacologie et de Médecine Expérimentale*, 11 rue Humann, 67000 Strasbourg, France

- 1 β -Adrenoceptors of the human myocardium were investigated with binding studies using ^{125}I iodocyanopindolol (ICYP) as ligand.
- 2 Inhibition of ICYP-binding by betaxolol (a selective β_1 -antagonist) and ICI 118551 (a selective β_2 -blocking drug) resulted in non-linear Scatchard-plots suggesting that both β -adrenoceptor subtypes are present in human left atrium and left ventricle.
- 3 Computer analysis of the data gave a β_1/β_2 -adrenoceptor ratio of approximately 65 : 35 both for left atrium and for left ventricle.



Broncodilatadores (Efeitos Adversos - Agonistas adr β_2)



Tremor fino das mãos

Review

Tremor and β_2 -adrenergic agents: Is it a real clinical problem?

Mario Cazzola ^{a,b,*}, Maria Gabriella Matera ^c

^a Unit of Respiratory Clinical Pharmacology, Department of Internal Medicine, University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy

^b Department of Pulmonary Rehabilitation, San Raffaele Pisana Hospital, IRCCS, Rome, Italy

^c Unit of Pharmacology, Department of Experimental Medicine, Second University, Naples, Italy

ARTICLE INFO

Article history:

Received 3 October 2011

Received in revised form

10 December 2011

Accepted 18 December 2011

Keywords:

Tremor

β_2 -Adrenergic agents

Hypokalaemia

Devices

Tolerance

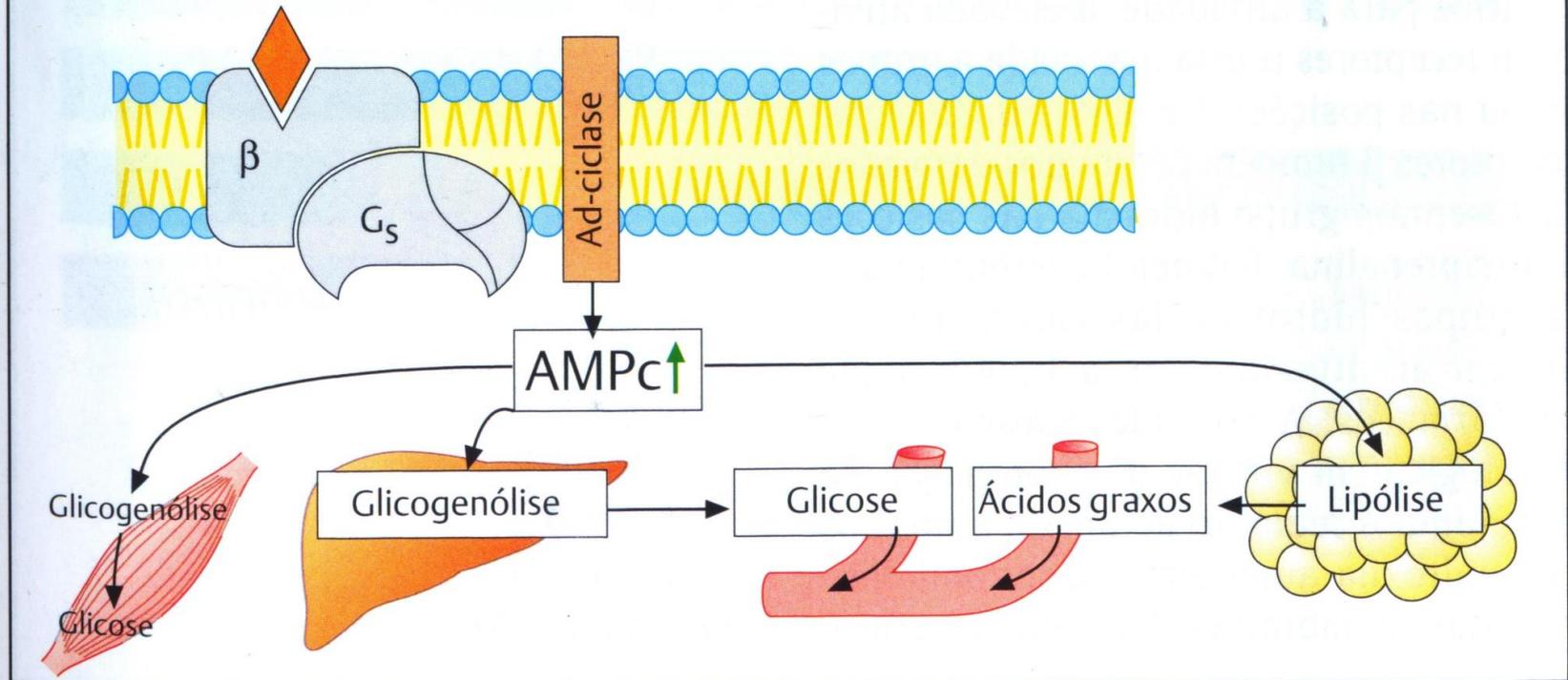
ABSTRACT

Tremor is one of the most characteristic adverse effects following administration of β_2 -adrenergic agonists. It is reported by around 2–4% of patients with asthma taking a regular β_2 -adrenergic agonist and is induced by both short-acting and long-acting agents. Tremor associated with β_2 -adrenergic agonists is dose-related and may occur more commonly with oral dosing. The exact mechanism for tremor induction by β_2 -adrenergic agonists is still unknown, but there is some evidence that β_2 -adrenergic agonists act directly on muscle. An early explanation of the tremor was that β_2 -adrenoceptor stimulation shortens the active state of skeletal muscle, which leads to incomplete fusion and reduced tension of tetanic contractions. More recently, tremor has been correlated closely with hypokalaemia. A possible diverse impact of different modes of administration of β_2 -adrenergic agonists on tremorogenic responses has been suggested but solid evidence is still lacking. In any case, the desensitization of β_2 -adrenoceptors that occurs during the first few days of regular use of a β_2 -adrenergic agonist accounts for the commonly observed resolution of tremor after the first few doses. Therefore, tremor is not a really important adverse effect in patients under regular treatment with a β_2 -adrenergic agonist.

© 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Efeitos Metabólicos (Glicemia aumentada)

C. Efeitos metabólicos das catecolaminas





Broncodilatadores

(Efeitos Adversos - Agonistas adr β_2)



Retardar o parto / Taquicardia reflexa

Local	Efeito do SN Simpático	Tipo receptor adrenérgico	Efeito do SN Parassimpático	Tipo de receptor colinérgico
Gestante	Contração	α_1	...	-
	Relaxamento	β_2		
Não-gestante	Relaxamento	β_2	...	-

Ex.: Fenoterol
Salmeterol





Broncodilatadores

(Interações - Agonistas adr β 2)



β -bloqueadores adrenérgicos não seletivo (propranolol)

Atenuam ou inibem o efeito do β -broncodilatadores;
Aumento da resposta pressórica à epinefrina

Xantinas

Promover sinergismo na ação do β -broncodilatadores

Barbitúricos (indutores de enzimas microsossomais hepáticas)

Aumento do metabolismo dos β -agonistas (redução efeito b-agonista)

Broncodilatadores



2. Metilxantinas (inibidores de fosfodiesterases)

Broncodilatadores de baixa potência: **cafeína**, **Teofilina**, **aminofilina** e **bamifilina***

TABLE 1. PROPOSED MECHANISMS OF ACTION OF 1

Phosphodiesterase inhibition (nonselective)
Adenosine receptor antagonism (A ₁ , A _{2A} , A _{2B} receptors)
Inhibition of nuclear factor-κB (↓ nuclear translocation)
↑ Histone deacetylase 2 via Inhibition of phosphoinositid
↑ IL-10 secretion
↑ Apoptosis of inflammatory cells (neutrophils, T cells)
↓ Poly(ADP-ribose)polymerase-1 (PARP-1)

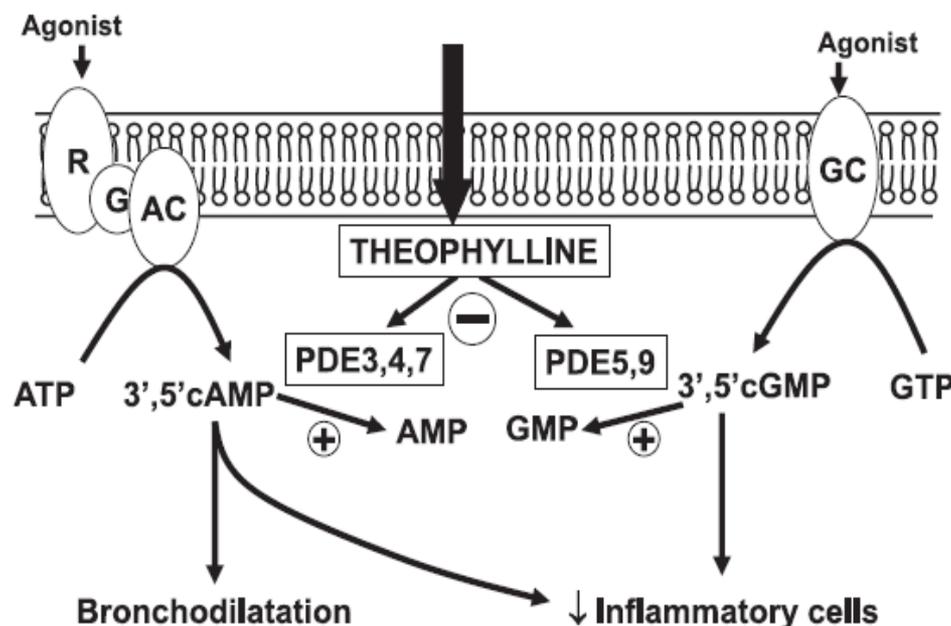
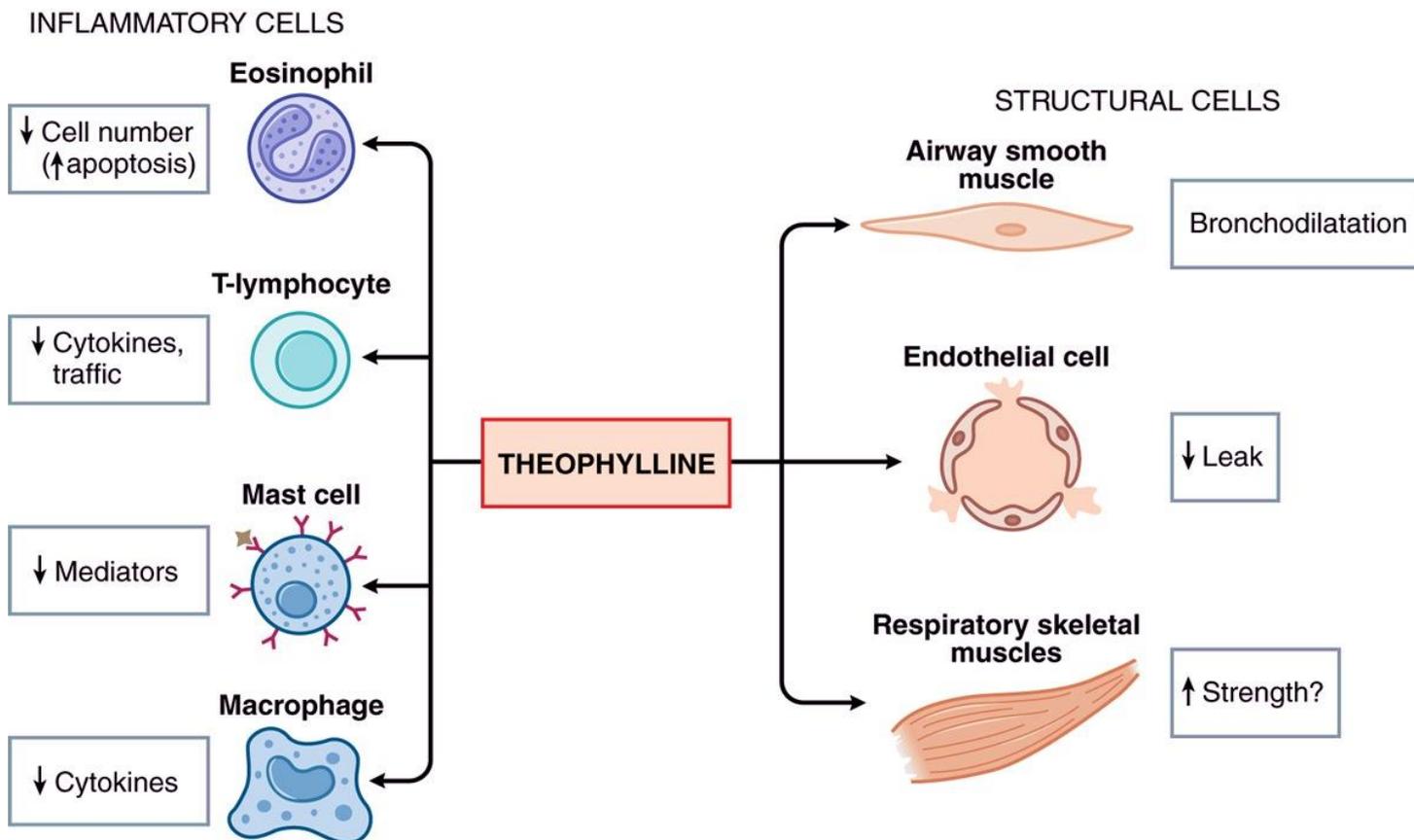


Figure 1. Effect of phosphodiesterase (PDE) inhibitors in the breakdown of cyclic nucleotides in airway smooth muscle and inflammatory cells. AC = adenylyl cyclase; cGMP = cyclic guanosine monophosphate; G = stimulatory G-protein; GC = guanylyl cyclase; GTP = guanosine triphosphate; R = receptor.

- Xantinas + beta-agonistas
(Asma e DPOC)

Broncodilatadores - Xantinas

(Ações Farmacológicas)



Broncodilatores – Metilxantinas (Usos, Efeitos)

- Via i.v. (infusão lenta) – estado de mal asmático
- Via oral – terapia complementar de corticosteróides inalatório e β 2-agonistas de ação longa
- **Metabolismo: hepático (P450)**
- Disfunção hepática e infecções virais: > **risco de intoxicação** [séricos: 10 a 20 ug/ml]: aumenta T1/2] – avaliar sorologia.
- **Janela terapêutica estreita**
- **Efeitos adversos:** arritmia cardíaca, crises convulsivas e distúrbios gastrointestinais
- .



Broncodilatadores - Xantinas

(Interações)

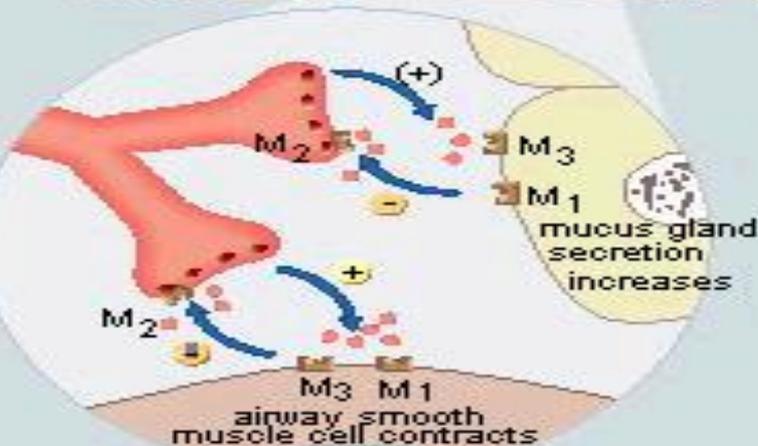
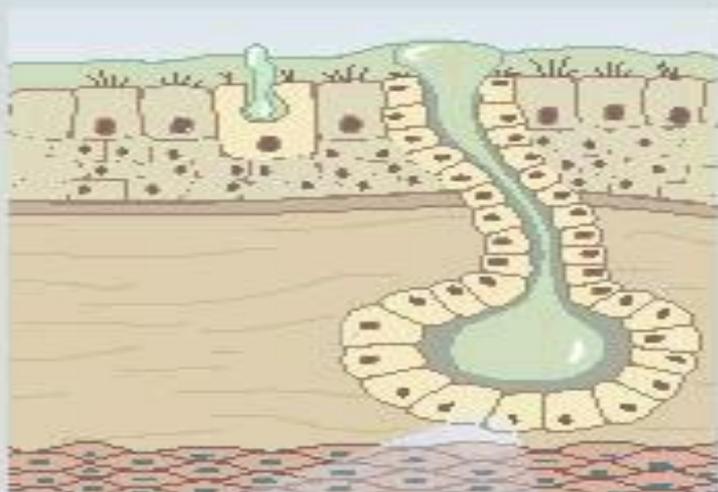


- + BZD = inibição da sedação
- + β -bloqueador não seletivo = perda da ação broncodilatadora

- + Diltiazem = redução do metabolismo da teofilina
- + Zileutona = redução do metabolismo das xantinas

- + Salicilatos = redução do efeito da teofilina (> metabolismo)
- + Rifampicina = idem

Broncodilatadores - Antagonistas Muscarínicos



Antagonistas de receptores colinérgicos:

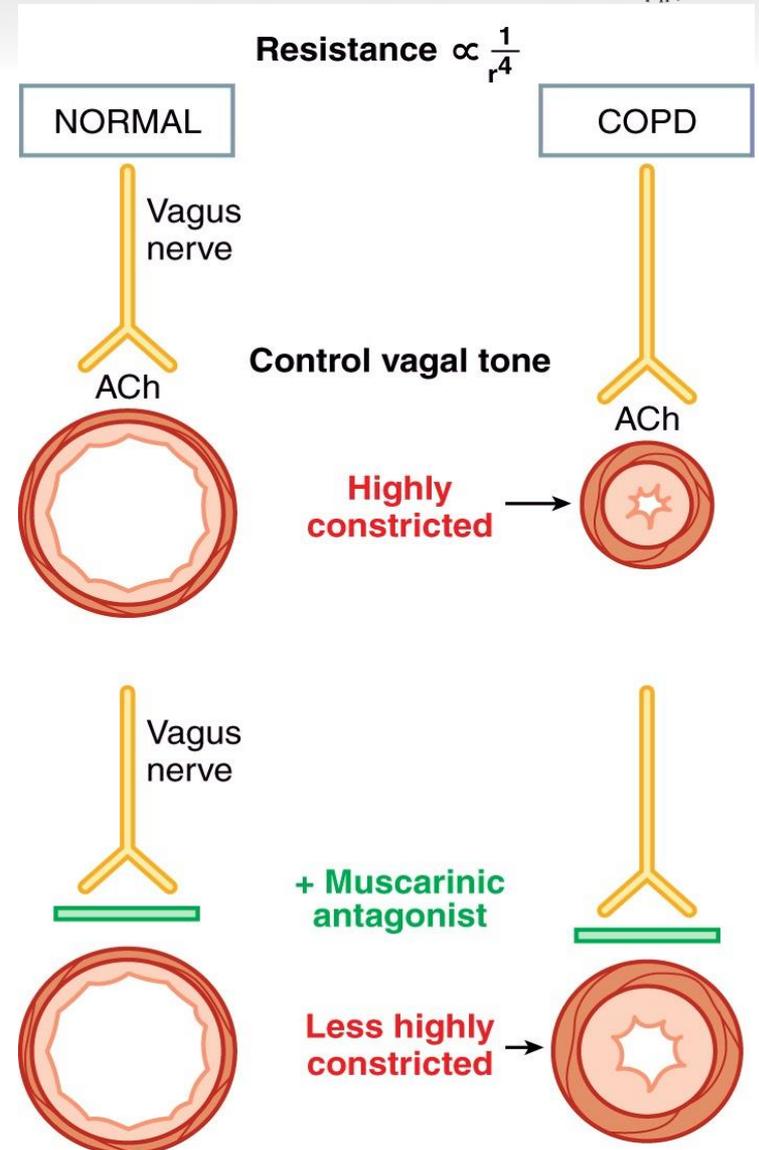
Atropina.....não seletivo

Brometo de ipratrópio (M₁, M₂, M₃)

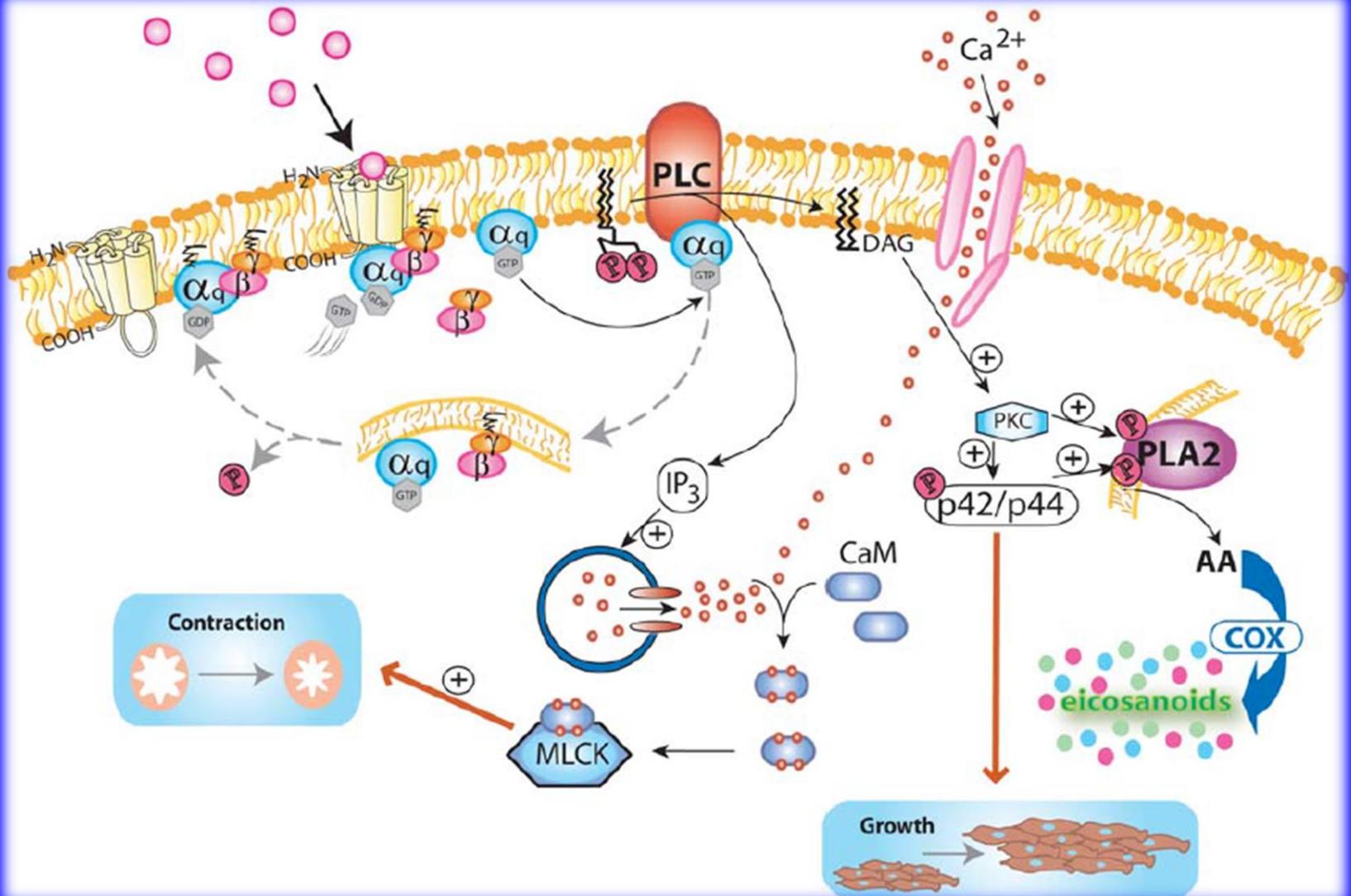
Brometo de tiotrópio M₃>M₂)

Broncodilatadores - Antagonistas Muscarínicos

- Antagonistas competitivos da Ach endógeno
- Inibem tônus das vias respiratórias mediadas pelo vago
- Asma e DPOC
- Mais eficazes para DPOC



Sinalização colinérgica músculo liso das vias aéreas





ANTI-INFLAMATÓRIOS



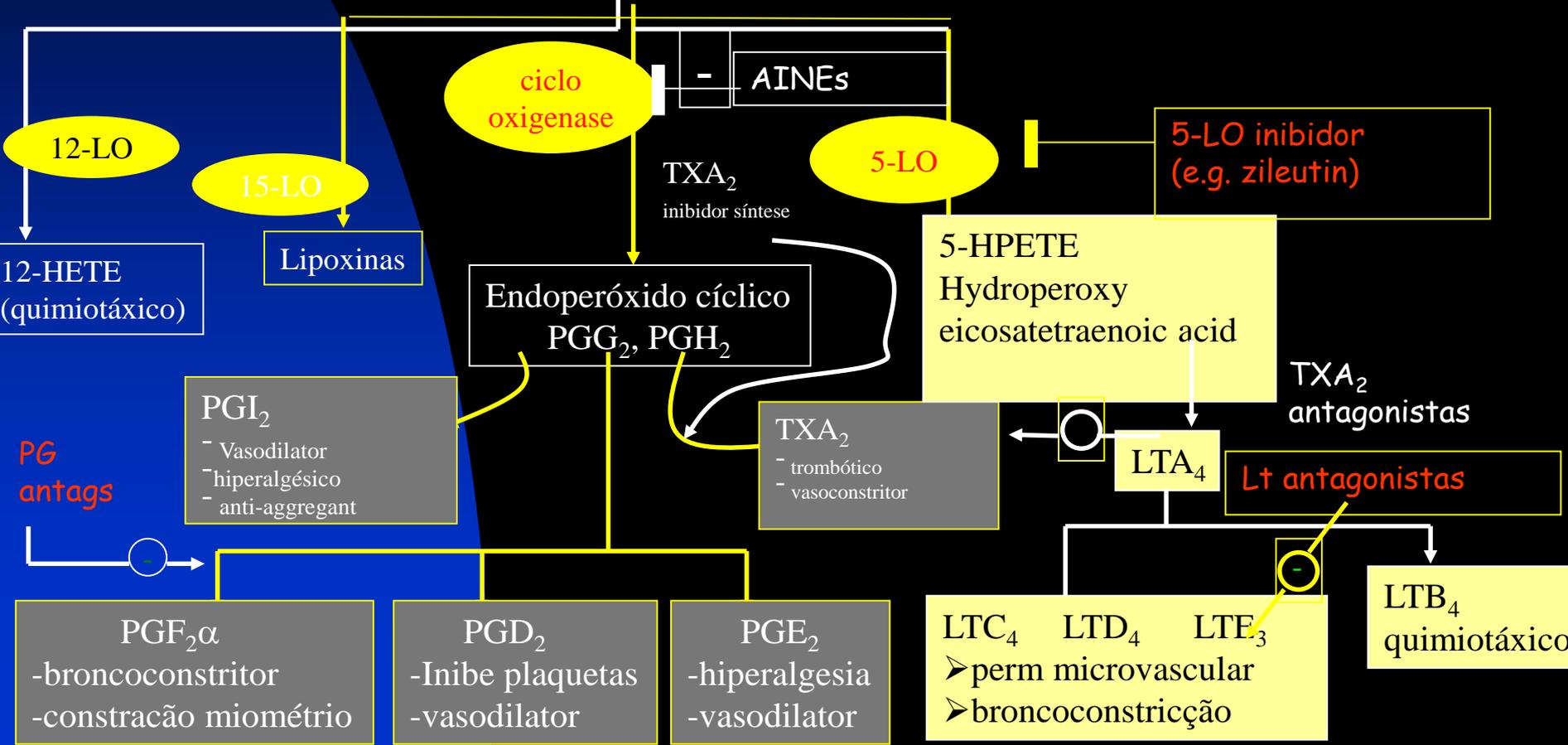
Glicocorticoide
Modificadores da via dos LTs
Anti-IgE

PAF
 - vasodilator
 ↑ microv perm
 - broncoconstritor
 - quimiotaxia

Fosfolipídios (Memb Cel)

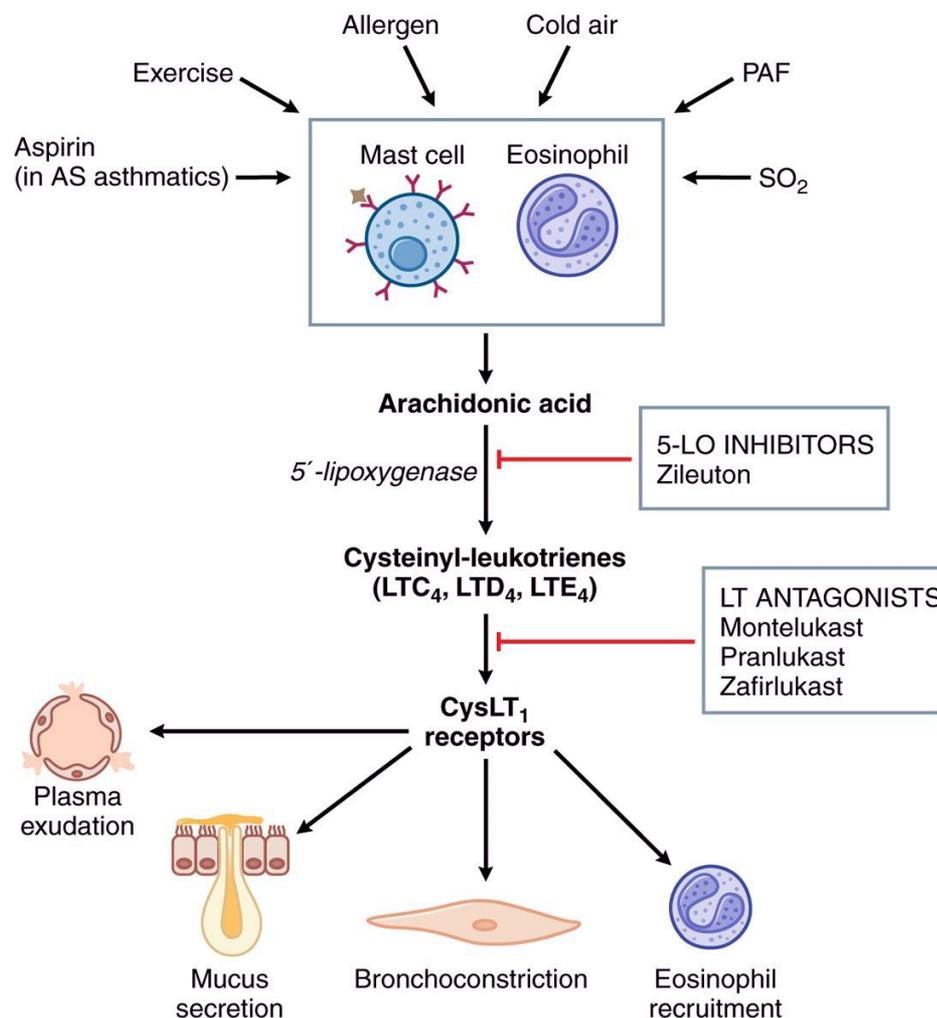
Fosfolipase A₂

Ácido araquidônico (AA)



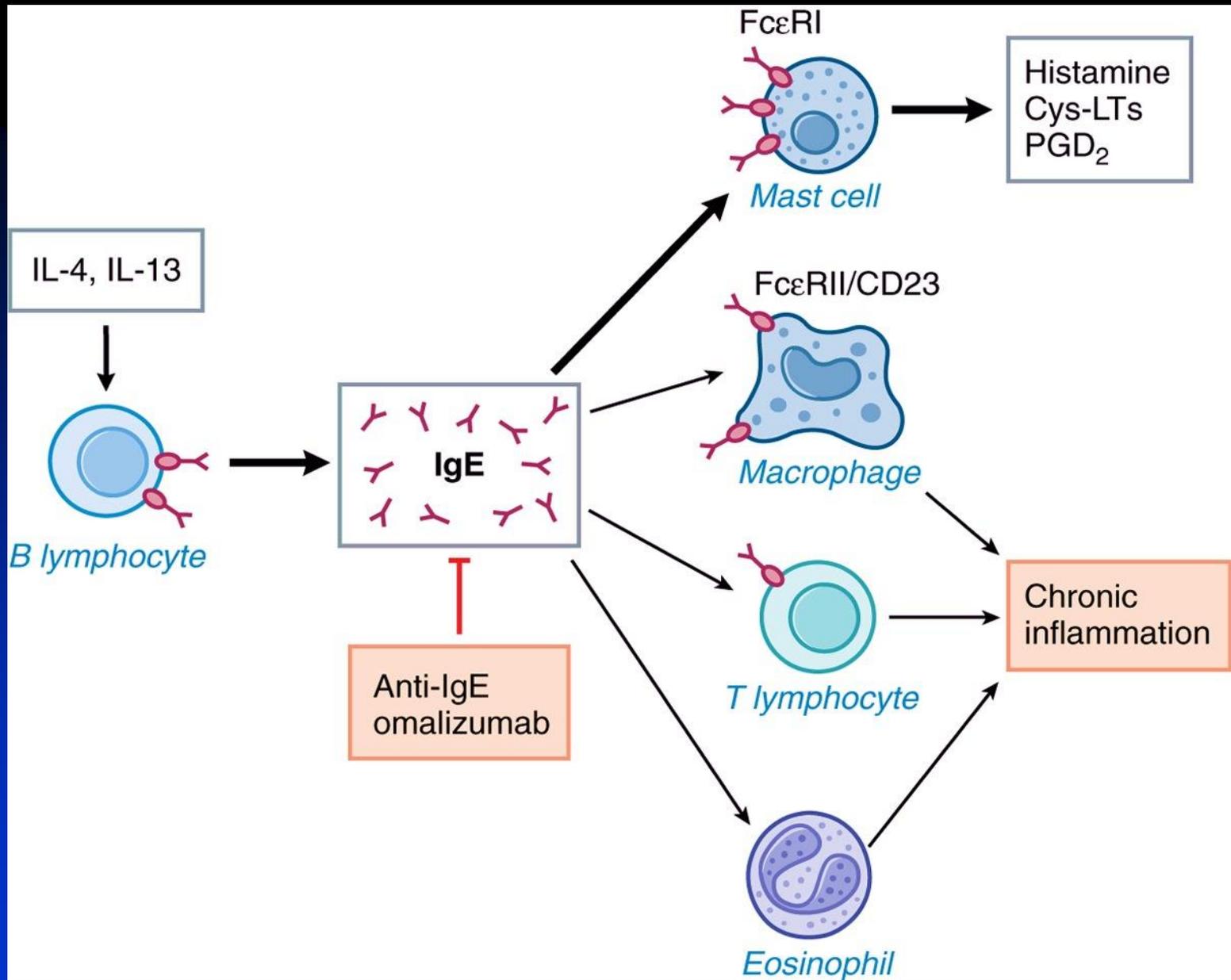
ANTI-INFLAMATÓRIOS

Bloqueio– Via Lipoxigenase



Terapia com anti-receptor IgE

- **Omalizumabe**
- Anticorpo monoclonal humanizado
- Boqueia a ação da IgE aos
 - ◆ FcεRI nos mastócitos
 - ◆ FcεRII em linfócitos T e B, macrófagos e eosinófilos
- Reduz níveis de IgE circulante



Anti Inflamatórios

Esteroides (AIEs)

“Os corticosteróides (adrenocorticóides) são hormônios esteroides naturalmente produzidos a partir do colesterol, pelo homem, no córtex da adrenal (ou comumente sintetizados) e cuja importância no controle de processos inflamatório crônico e dor é incontestável

Glicocorticóides – Asma e DPOC

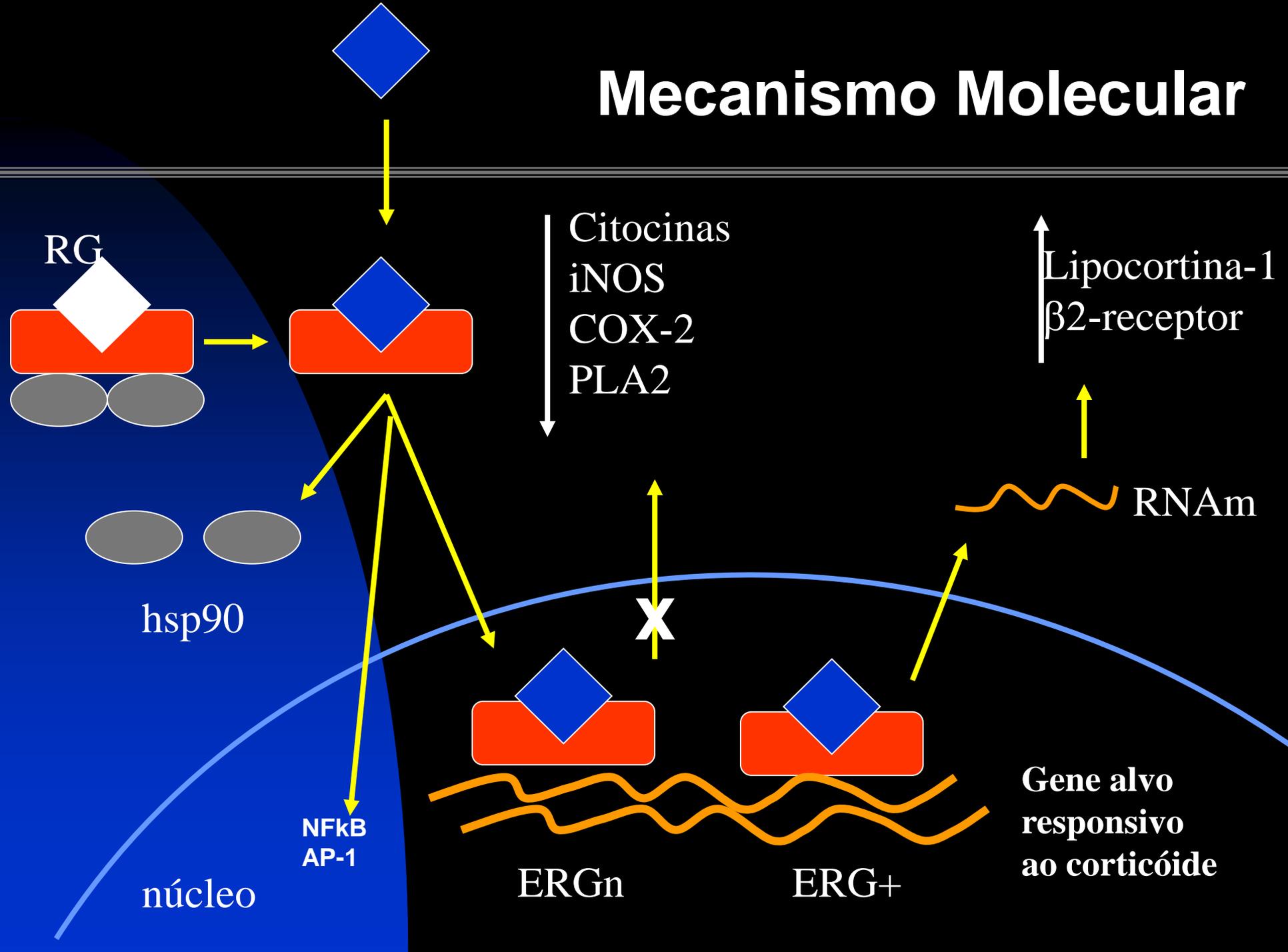
- Não são broncodilatadores
- Inibem a transcrição gênica:
 - ◆ citocinas inflamatórias Th2
↓ IgE e Eosinófilos
 - ◆ COX-2
↓ PGE₂ e PGI₂
(vasodilatadores)

Glicocorticoides (Usos Terapêuticos)

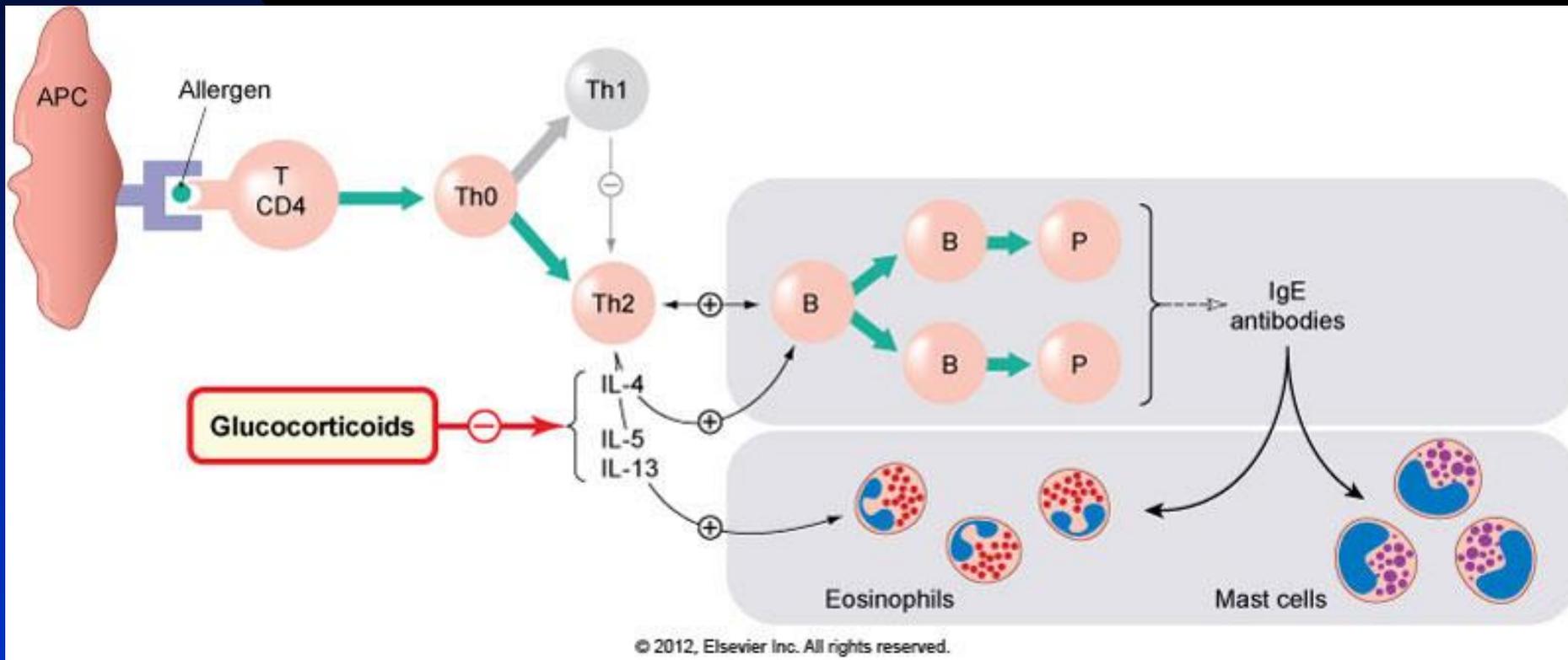
➤ ALÍVIO DOS SINTOMAS/SINAIS INFLAMATÓRIOS

- Doenças respiratórias alérgicas ou não (asma, rinite)
- Doenças articulares (Artrite reumatóide, osteoartrite, espondilite)
- Doenças de pele

Mecanismo Molecular



Influência dos glicocorticoides na ação das citocinas



Corticosteroides Naturais e Sintéticos Mais Usados - Farmacocinética

Absorção:

- ❖ V.O. (benzodiol)
- ❖ > 90% ligação
- ❖ *Metabolismo

Fármaco	Bd oral (%)	Cmax (µg/l) ⁺	tmax (h)	Vd (l/kg)	Unión proteica (%)	t½ (h)	Excreción urinaria (%) ⁺⁺
Betametasona	90	80-115 (6)	1.5-2	1.2	64	6	5
Deflazacort	> 80	132 (36)	2	1.5	40	2	18
Dexametasona	86	100-170 (12)	2	2	66-70	3-5	30-40
Hidrocortisona	26-96*	300 (20)	1	0.5	90 ^a	1-2	1
Metilprednisona	80-99	300 (70)	1-2	1.5	77	2-3	1
Prednisolona	82	460 (50)	1.5	0.6	95	3	15-26
Prednisona	80*	70 y 200 (50)**	2.5**	0.9**	75 y 95**	3.5	15**
Triamcinolona	23*	10-20 (4)	1-2 ^b	1.5	< 50	2-5	15

* ½ vida maior em indi

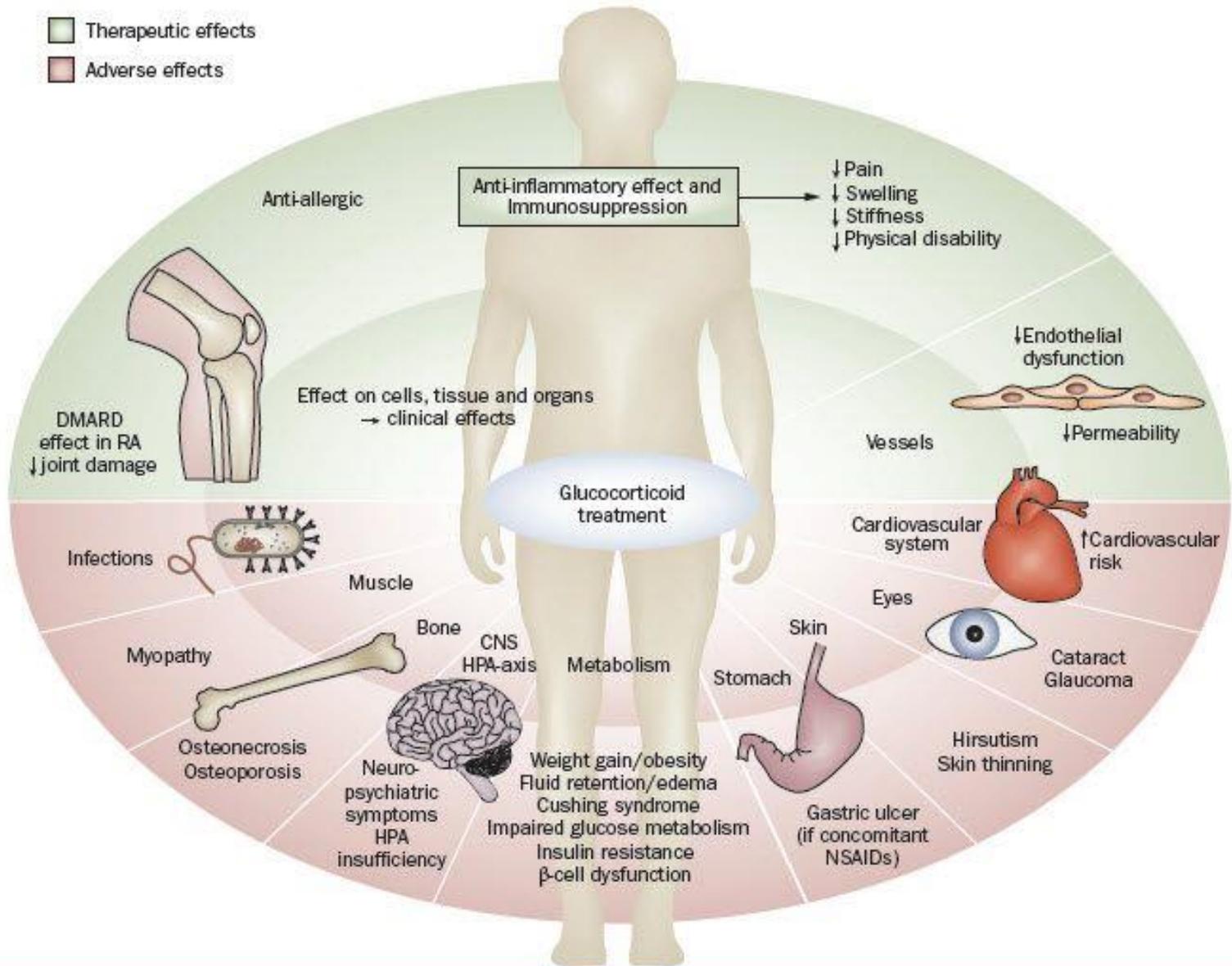
Corticosteroides Naturais e Sintéticos

Farmacocinética (Vias de Administração)

- **Oral**
 - **Intra-muscular**
 - **Endovenosa**
 - **Intra-articular**
 - **Conjuntival**
 - **Nasal**
 - **Percutânea**
 - **Aerosol**
- Uso tópico: eficazes e não determinam efeitos sistêmicos adversos graves, se adm. em doses terapêuticas em tempo curto. (Ex.: Triamcinolona)

Glicocorticoides (Efeitos Adversos)

- Therapeutic effects
- Adverse effects



Glicocorticoides (Toxicidade)

❖ Síndrome de Cushing

Corcova de búfalo

Hipertensão

Enfraquecimento da pele

Braços e pernas finas

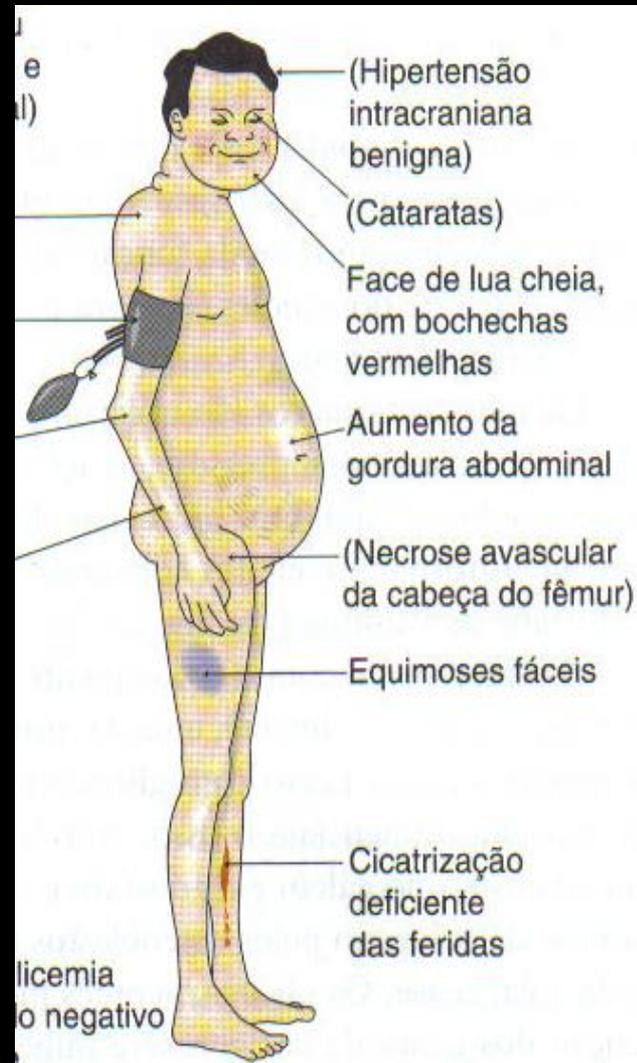
Osteoporose

Hiperglicemia

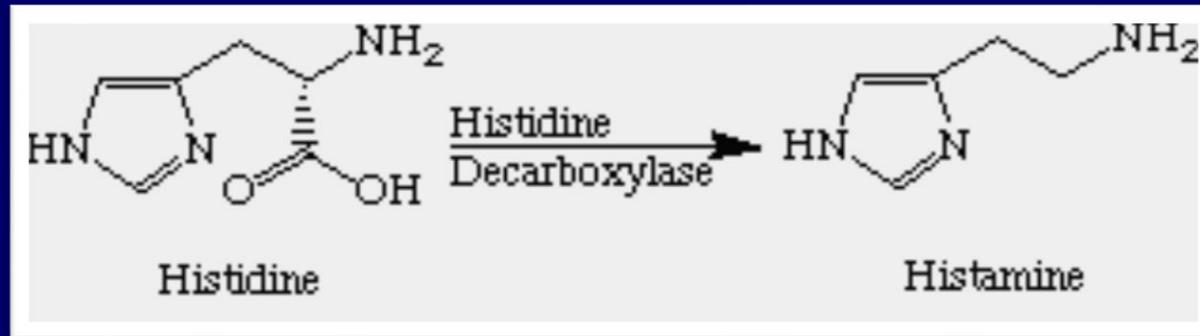
Aumento do apetite

Mais infecções (imunodeprimido)

obesidade



Histamina



- Encontrada na maioria dos tecidos, principalmente pulmão, pele e TGI
- Células
 - Mastócitos
 - Basófilos
 - Histaminócitos no estômago
 - Neurônios histaminérgicos

Receptores

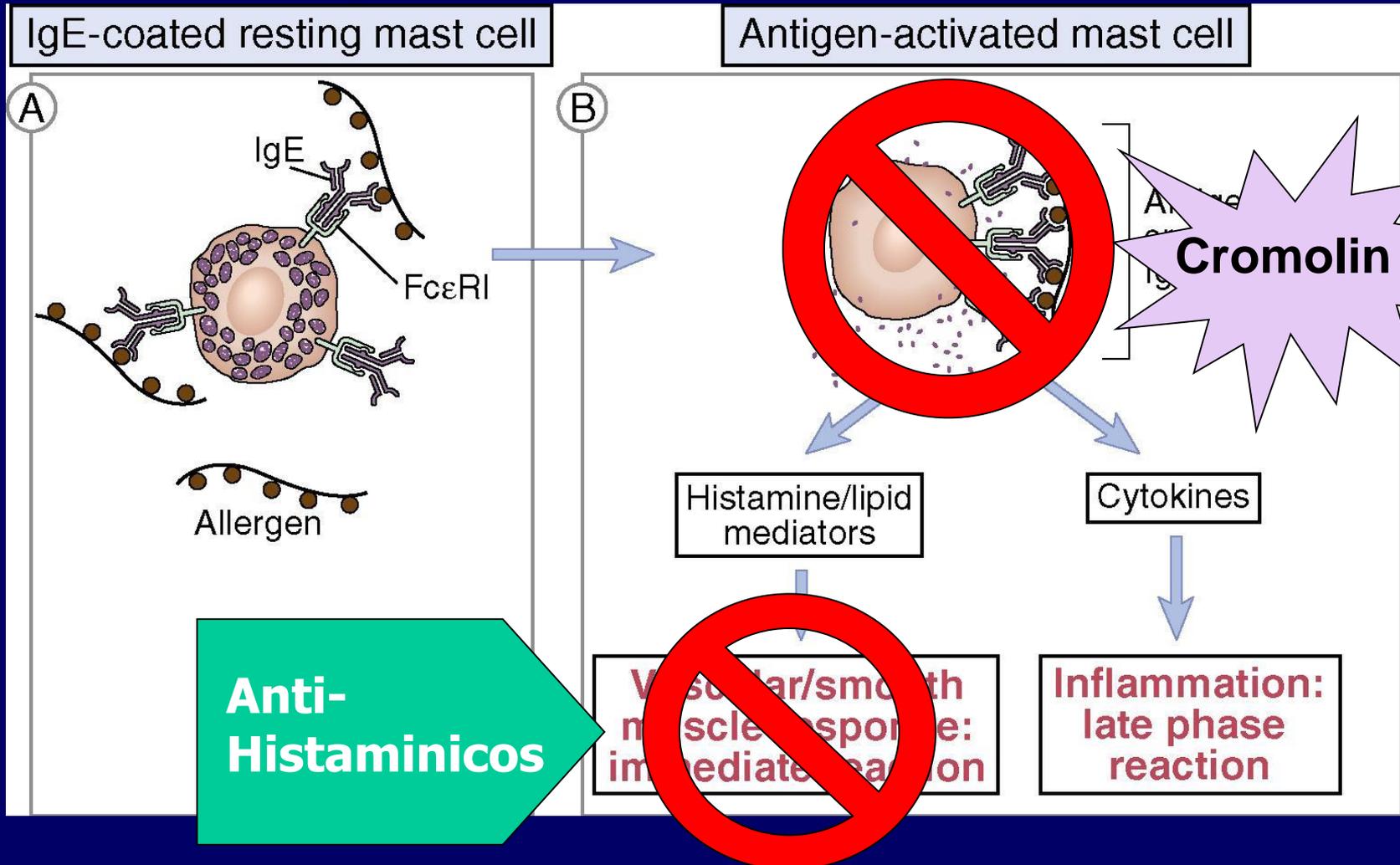
Receptor	Localização	Mecanismo de Ação
H1	Células Endoteliais, Musculatura Lisa, SNC	DAG, IP3, ativa PKC e ↑ [Ca ²⁺] _i
H2	Mucosa Gástrica, Músculo Liso vascular, Músculo Cardíaco, mastócitos, SNC	↑ AMPc, ativa PKs,
H3	Neurônios histaminérgicos, SNC, SNP	↓ AMPc
H4	Células de origem hematopoiética	↓ AMPc

Reação de Hipersensibilidade

- ❑ Rinite alérgica
- ❑ Conjuntivite alérgica
- ❑ Asma alérgica
- ❑ Picadas de insetos
- ❑ Alergia à alimentos
- ❑ Choque Anafilático
- ❑ Anti-eméticos
- ❑ Sedativos



Reação de Hipersensibilidade



Antagonistas H₁

1ª Geração

- Difenidramina, prometazina, mepiramina, clorfeniramina.
- Inibem ações da histamina
- Depressão do SNC

2ª Geração

- Mequitazina, terfenadina, fexofenadina, loratadina, cetirizina, desloratadina
- Efeitos anti-histamínicos sem efeito sedativo

Farmacocinética

1ª Geração

- Via oral - bem absorvidos
- Ef. máximo em 1-2 h
- Distribuição ampla
- Barreiras hematoencefálica
- Metabolizados no fígado
- Excreção - urina

2ª Geração

- Via oral
- Bem absorvidos
- Pró-droga– loratadina
- **Astemizol e terfenadina** (arritimia grave)
- fexofenadina(terfenadina), Excreção – urina e fezes

Efeitos Adversos

Grupo	Classe	Efeitos
Dibenzoxepina (Doxepin)	1a geração baixa especificidade	<ul style="list-style-type: none">- *Sedação- Ações antimuscarínicas (xerostomia, secreta nasal, retenção urinária e taquicardia sinusal, constipação)- Irritabilidade, insônia, tremores, palpitação,- Desconforto epigástrico- Tontura, zumbido, fadiga, estimula SNC, leucopenia, agranulocitose
Etanolamina* (difenidramina)		
Fenotiazinas* (prometazina)		
Etilenediaminas (pirilamina)		
Alquilaminas* (clorfeniramina, hidroxizina)		
Todos	2a geração	<ul style="list-style-type: none">- Baixo potencial para produzir sedação- Alta especificidade

Toxicidade

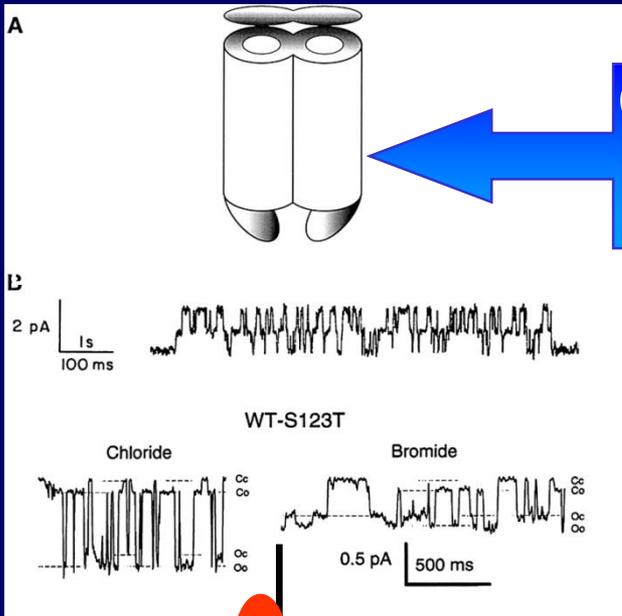
Cardiotoxicidade com a **TERFENADINA**, sobretudo se associado com antibióticos macrolídeos (Eritromicina) e antifúngicos (Cetoconazol).

- ✓ Efeitos sobre o SNC dos anti-histamínicos 1ª GERAÇÃO são potencializados pelo álcool e outros depressores centrais;
- ✓ Intoxicação anti-histamínica assemelha-se à intoxicação atropínica (febre, midríase, rubor facial, agitação, incoordenação motora, convulsão tônica clônica, coma e morte)

Interações

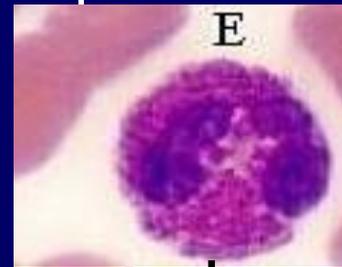
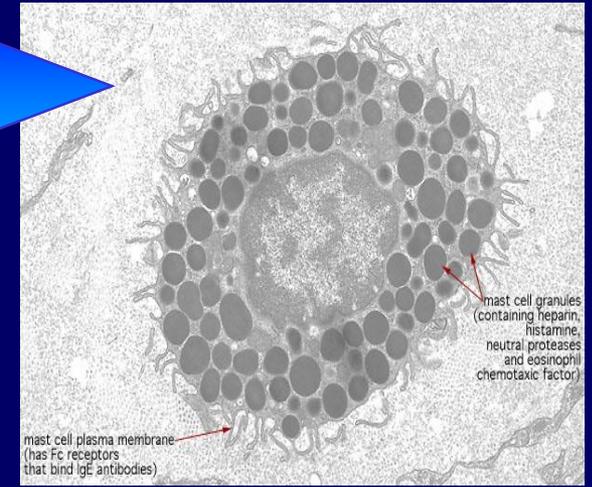
- ✓ Potencializam efeito sedativo de barbitúricos, tranquilizantes e analgésicos
- ✓ Loratadina, hidroxizina: absorção reduzida pela presença de alimentos
- ✓ Terfenadina: tem sua potência aumentada com consumo de suco de pomelo (grapefruit)
- ✓ Evitar uso de sedativos e álcool

Inibidores da liberação de histamina



**Cromoglicato
Dissódico (Intal®)**

Análogo (Nedocromila)*



Mastócito

• **Ativação celular
(inibição PS/tosse)**

• **Inflamação
antígeno-induzida**

• **Liberação de histamina/
outros mediadores inflam.**

*mais eficaz que o CS; uso
Restrito p/pacientes >12 a

Inibidores da liberação de histamina (Cromoglicato dissódico/Nedocromila)

Uso clínico:

- Única dose: bloqueia broncoconstrição mediada por:
 - alérgenos, exercício, fatores da asma ocupacional
- Uso regular: asma persistente (não-sazonal)*
- Rinoconjuntivite alérgica

Farmacocinética:

- Pouca absorção TGI
- [sangue] baixa
- Rapidamente eliminado
- Ativo apenas quando inalado
- [efetiva] requer longo período



Efeitos adversos:

- irritação garganta
- boca seca
- tosse

*efetivo, mas pouco potente

↑ Liberação de NA

Efedrina (*Ephedra equisedina*)

1ª. droga simpatomimética ativa por V.O.

- ✓ Elevada biodisponibilidade
- ✓ Ação prolongada
- ✓ Efeito estimulante central

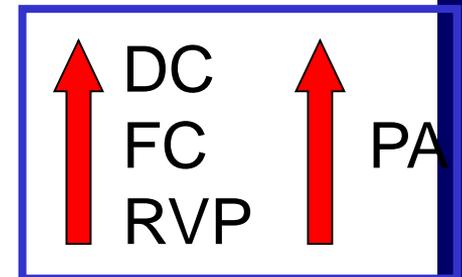
Mecanismo de ação

Ação direta em receptores α_1 , β_1 e β_2
Liberação de NA do terminal nervoso

Usos: Hipotensão (anestesia espinal)
Descongestionante nasal (rec alfa 1)

Efeitos Adversos

Hipertensão, arritmias cardíacas, insônia





Mucolíticos e Expectorantes Antitussígenos

- Mucolíticos: modificam a produção e secreção do muco. **Ex.: acetilcisteína, bromexina, guaco**
- Expectorantes: favorecem a eliminação do muco das vias aéreas. **Ex.: fluimucil**
- Anti-tussígenos bloqueiam o reflexo da tosse (central ou periférico). **Ex.: codeína, pentoxiverina**

Referências Bibliográficas

- Goodman & Gilman. Manual de Farmacologia e Terapêutica de. 2ª Ed. Editora MacGraw Hill
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Rang & Dale Farmacologia 8a Ed. Editora Elsevier
- Farmacologia Aplicada Zanini, Oga e Btistuzzo, 6a ed. 2018.
- Pubmed

Bibliografia

- Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Rang & Dale Farmacologia 8a Ed. Editora Elsevier
- Farmacologia Aplicada Zanini, Oga e Btistuzzo, 6a ed. 2018.
- Pubmed
- Goodman & Gilman's .Manual de Farmacologia e Ter. 2nd ed. (2015). McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York.
- Craig C, Robert E S. Farmacologia Moderna. Ed. Guanabara Koogan. 4ª edição . (1996).
- Xie H, He SH. Roles of histamine and its receptors in allergic and inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol. 2005 May 21;11(19):2851-7.