



## GSH e Aminoácidos sulfurados

A biodisponibilidade de cisteína pode ter efeitos limitantes na produção do tripetídeo glutatona (GSH). Baseado em estudos com roedores, o *estatus* de GSH está comprometido, em várias doenças, e por uso de certos medicamentos, aumentando a morbidade e diminuindo a sobrevivência. Para determinar a importância da biodisponibilidade de cisteína da dieta na GSH sanguínea, foi desenvolvido um método de espectrometria de massa, para medir o enriquecimento isotópico de GSH e aplicar em estudos metabólicos. Sete indivíduos saudáveis receberam, durante dois cursos separados de dez dias, dietas formadas de aminoácidos básicos sem enxofre ou com enxofre.

No décimo dia, a cisteína foi dada, na forma de infusão constante, por seis horas, e a incorporação de cisteína lábil na glutatona do sangue total foi determinado. O GSH no sangue total foi 0.65 +/- 0.13 para dieta adequada em aminoácidos sulfurados e 0.49 +/- 0.13 para dieta livre de aminoácidos sulfurados, e a síntese absoluta média de GSH foi 747 +/- 216 e 579 +/- 135 nmoles por litro/dia, respectivamente. Então, conclui-se que a restrição dietética de aminoácidos sulfurados torna lenta a síntese de GSH no sangue total, diminui o seu *turnover* com manutenção da concentração de GSH nos indivíduos testados. "PNAS" 97(10):5071-5076.

## Reposição de estrógenos no homem

Os efeitos de diferentes doses de estradiol transdérmico (TE) na densidade óssea mineral (BMD) no homem com deficiência de aromatase foi avaliado, em estudo de quatro fases. Na fase 1, antes do tratamento de estradiol; fase 2, 250mg TE, duas vezes por semana, por seis meses; fase 3 3,25mcg TE, duas vezes por semana, por nove meses, e fase 4, 12,5mg TE, duas vezes por semana, por nove meses.

Raios X das mãos, pernas e pelve foi realizado e a BMD da espinha lombar, parâmetros hormonais (LH, FSH, Testosterona e estradiol) e marcadores do *turnover* ósseo foram realizados, em cada fase. BMD da fase 1 foi 0.933g/cm<sup>2</sup> e aumento 1.051 e 1.173 g/cm<sup>2</sup>, após quatro a sete meses de TE, respectivamente. Na fase 3, BMD atingiu valor máximo (1.275g/cm<sup>2</sup>). Na fase 4, BMD diminuiu para 1.180 g/cm<sup>2</sup> e foi 1.029g/cm<sup>2</sup>, no final do estudo.

Necrose bilateral da cabeça do fêmur foi também detectada por raios x. Na fase 1, a testosterona sérica

estava na variação normal, enquanto o estradiol sérico foi indetectável. Durante o período de tratamento de 24 meses com TE (fase 2-4), estradiol foi diretamente relacionado à quantidade de TE, enquanto LH foi relacionado inversamente com o nível sérico de estradiol. Estradiol e gonadotrofinas chegaram a valores ótimos, somente na fase 3, quando o FSH também foi perto do normal. Concentrações de testosterona sérica foram normais na fase 3 e 4.

O estudo confirma o papel dos estrógenos na manutenção e melhoria da densidade mineral, no homem, providenciando informações clínicas úteis no controle da densidade óssea na deficiência de aromatase no homem. O trabalho sugere que a dose adequada de TE para manutenção da massa óssea e estradiol sérico normal no homem com deficiência de aromatase pode ser 25mgm, duas vezes por semana (0.47mcg/kg/sem). "J. of Clin Endoc & Metab" 85:1841-1845.

## Alendronato x calcitonina

O estudo comparou o efeito de alendronato oral e calcitonina intranasal para tratamento de osteoporose pós-menopausa. Mulheres em período pós-menopausa, nos últimos cinco anos, foram randomizados para usar ou alendronato, placebo do alendronato, ou calcitonina intranasal 200ui por dia, por 12 meses. Densidade mineral óssea do quadril e coluna (BMD) e marcadores do *turnover* ósseo foram medidos, assim como também a segurança e tolerabilidade. O alendronato produziu maior aumento da BMD que a calcitonina na coluna lombar com 12 meses (5.16 vs 2.28; P < 0.001), trocanter (4.73 vs 0.46%; P < 0.001) e cabeça do fêmur (2.78% vs 0.58%; < 0.001). Alterações na BMD com calcitonina foi maior que com placebo na cabeça do fêmur, porém não diferiu no trocanter e coluna lombar.

Maiores diminuições no *turnover* ósseo foi visto com alendronato que calcitonina (fosfatase alcalina 43% vs 9%; P < 0.001 – N-telopeptídeo urinário 62% vs 11%; P < 0.001). Conclui-se que em mulheres pós menopausa com osteoporose, a terapia de alendronato, durante 12 meses, produziu aumento significativamente maior na BMD no quadril, coluna lombar e causou maiores diminuições no *turnover* ósseo que calcitonina intranasal. "J Clin Endocrinol & Metab" 85:1783-1788.



## Placas beta amilóides

Um peptídeo beta-amilóide com putrescina modificada, radiolável injetado intravenoso marca depósitos amilóides em modelos de doença de Alzheimer em ratos. O dado publicado na *Nature Biotechnology* mostra que este método pode ser utilizado como diagnóstico. Após a injeção intravenosa, o peptídeo modificado exibe 1.9 a 2.3 vezes maior permeabilidade da barreira hematoencefálica, em toda região medida do

cérebro. O peptídeo também marca depósitos amilóides em placas neuríticas e placas difusas *in vitro*. Após injeção intravenosa, o peptídeo marcado deposita, no cérebro, na região do septo, hipocampo e fímbria. Os resultados desenvolvidos mostram que o peptídeo pode ser usado como diagnóstico para doença de Alzheimer em humanos. "*Nat Biotechnol*" 2000;18:823-824,868-872.

## Nebivolol

O nebivolol é um antagonista seletivo de receptor b1 adrenérgico, com propriedades vasodilatadoras propostas por mediação do óxido nítrico. Nesta pesquisa, foi estudado se o nebivolol induz a produção de NO e qual o mecanismo. Segmentos da aorta torácica foram banhados em solução de irrigação de órgãos. A administração de nebivolol não afetou a produção de NO, quando o nebivolol foi associado ao metabolismo *in vivo* em ratos. Houve uma liberação adicional de NO no plasma desses ratos de duas vezes mais.

De forma interessante, a co-administração de um antagonista de receptor b2-adrenérgico (butoxamina) previne esta resposta. Estudos imunohistoquímicos e por *Western blot* demonstraram a presença de receptores b2, mas não de b-1 nas células endoteliais. Na ausência de cálcio, a produção de NO por nebivolol é falha, sugerindo um papel de uma enzima NO sintetase cálcio dependente.

O nebivolol *in vivo* aumenta a produção de NO vascular. Este fenômeno envolve ligação com receptores b2-adrenérgicos, com subsequente aumento do cálcio endotelial livre e produção de NO sintetase. Este pode ser um importante mecanismo do nebivolol na dilatação de artérias em humanos. "*Circulation*" 2000;102:677.

## Peroxinitrito e miocárdio

Citocinas pró-inflamatórias inibem a função contrátil do miocárdio, aumentando a expressão da NO sintetase induzida (NOSi). Contudo, o mecanismo do dano mediado pela NOSi não está claro. Como a reação do NO com superóxido para formar peroxinitrito, notadamente aumenta a toxicidade do NO, foi sugerido que o peroxinitrito é o responsável pela falência cardíaca induzida por citocinas. Corações obtidos de ratos foram isolados e perfundidos, durante 120 minutos, com tampão contendo interleucina 1, interferon b, fator de necrose de tumor.

A função mecânica do coração, a NOSi do miocárdio, xantina oxidase (XOR) e NAD(P)H oxidase foram medidos, durante a perfusão. As citocinas induziram um declínio na função contrátil do miocárdio, acompanhada por atividade aumentada das XOR, NADH oxidase e NOSi no miocárdio. O conteúdo de NO cardíaco, produção de superóxido e nitrotirosina e ditirosina, marcadores do peroxinitrito, estavam aumentados em corações tratados. "*Circulation Research*". 2000;87:241.

## Homocisteína e doença cardíaca

Apesar de a hiperhomocisteinemia ser um fator de risco para doença vascular, não é conhecido se ela está associada a eventos cardíacos adversos em pacientes ambulatoriais admitidos com doença coronariana aguda. Foi avaliado a relação da homocisteína plasmática e prognóstico de doença coronariana aguda, a curto e longo prazos.

Foram avaliadas homocisteinemia em doença coronariana fatal e não fatal, a curto prazo (28 dias) e a longo prazo (29 dias a 2.5 anos), após admissão em unidade para tratamento de angina instável e infarto no miocárdio. Os pontos finais do estudo foram morte (n = 67) e/ou reinfarto no miocárdio (n = 236).

Os eventos com os primeiros 28 dias (22 mortes e 5 infartos não fatais) não relacionaram com os níveis de homocisteína na admissão. No grupo de sobreviventes de 203 pacientes com angina instável e 214 infartos no miocárdio, foi observado um aparente efeito a longo prazo no acompanhamento, com um significativo aumento na frequência de eventos nos três quintos inferiores e acima de 2 quintos. Pacientes no grupo acima de dois quintos tiveram 2.6 vezes maior risco de eventos cardíacos. O nível elevado de homocisteína na admissão prediz eventos cardíacos tardios em doença coronariana aguda. "*Circulation*" 2000;102:605.



## Hipertensão e demência?

Como o sucesso do tratamento depende da prevenção e tratamento precoce da demência, sua detecção precoce é importante. Este estudo foi realizado para identificar marcadores precoces de prejuízo cognitivo. Mil e oitenta e três pacientes iniciais (idade média 70.2 anos) foram randomizados, num trabalho para tratamento de hipertensão, na Inglaterra, de 1983 a 1984, e então contactados, nove a 12 anos após. Dos sobreviventes, 58.6% (387) participaram do acompanhamento total, e 66 eram mulheres. A função cognitiva foi avaliada e, depois de corrigida para os dados iniciais, o estado de cognição no acompanhamento foi correlacionado negativamente com idade crescente, recuo da pressão sanguínea sistólica, história familiar de demência, abstinência de álcool e QI mais baixo. "Br J Psych" 2000 Jul; 177:66-71.

## Risco de retinopatia

O risco de retinopatia diabética aumenta, em mulheres grávidas com diabetes tipo 1, aproximadamente 2 vezes que em mulheres não grávidas. Entretanto, a gravidez não parece aumentar a progressão, a longo prazo, da retinopatia. O trabalho foi publicado no número de agosto, do *Diabetes Care* e foi realizado, em Bethesda, analisando a presença e progressão de retinopatia e excreção urinária de albumina antes, durante e depois da gestação, em 180 mulheres diabéticas comparadas com 500 diabéticas similares sem gestação.

Entre as mulheres tratadas convencionalmente, a retinopatia, durante a gravidez, progrediu até 2.48 vezes a média da progressão nas mulheres não grávidas. No grupo de tratamento intensivo, o risco de progressão para mulher gestante foi 1.63 vezes que na não gestante. Este elevado risco persistiu, durante o primeiro ano da gravidez, porém diminuído. Mulheres com diabetes tipo 1 devem ser acompanhadas por um especialista em retina, durante a gravidez. "Diabetes Care" 2000;23:1084-1091.

## Hemorragia e terapia trombolítica

A hemorragia intracraniana é uma complicação séria da terapia trombolítica para infarto agudo do miocárdio, principalmente em idosos. Porém, existem poucas informações para calcular o risco e melhores estimativas de risco em pacientes pode permitir o melhor controle da terapia em indivíduos com maiores riscos. Para quantificar o risco e identificar marcadores da hemorragia associada com terapia trombolítica, foi executado um estudo retrospectivo, usando dados de clínicas médicas. O estudo envolveu quase todos os hospitais de emergência nos EUA.

Todos os pacientes que tiveram um diagnóstico principal de infarto agudo do miocárdio, durante um período de nove meses, de 1994 a 1995, foram incluídos. A medida principal do resultado era a hemorragia intracraniana entre os pacientes tratados com terapia trombolítica. A taxa de hemorragia intracraniana foi de 1.43% (455 de 31.732) em um modelo logístico de indivíduos do sexo feminino, negros, idade de 75 anos, pressão sanguínea 160mmHg, excessiva anticoagulação, peso médio +/- 65kg para mulheres e 80kg para homens foram marcadores independentes. A taxa de hemorragia intracraniana em pacientes mais idosos, após tratamento trombolítico, excede a 1%. Fatores disponíveis podem identificar os pacientes idosos com infarto agudo no miocárdio a alto e baixo risco para hemorragia associada a terapia trombolítica. "Stroke". 2000;31:1802.

## Cannabis e artrite

O canabidiol, via oral, ingerido diariamente pode limitar a severidade e dano de artrites induzida por colágeno, em ratos, uma condição semelhante à artrite reumatóide em humanos. O relato foi publicado no número de agosto do *Proceedings of National Academy of Sciences* e foi realizado, na Inglaterra, onde pesquisadores de *Kennedy institute of Rheumatology* observaram que o canabidiol oral e sistêmico reduz a severidade do dano e extensão da doença clínica aguda e crônica em modelo de artrite em ratos.

Os estudos também indicaram que o agente parece ser mais eficaz por via sistêmica que por via oral. A administração sistêmica pode aumentar o número de ratos com pés não afetados de 0%, nos controles, para 34%, e diminuir o número de pés severamente ou moderadamente afetados, de 69% para 40%. "PROC NATL ACAD SCI E.U.A". 2000;97:9363-9364,9561-9566.

## Pílula de controle de natalidade

Investigadores chineses declararam que desenvolveram a pílula para homens. Relatado em um jornal da China, pesquisadores de Shanghai testaram um contraceptivo oral que bloqueou a produção de esperma em 90% dos homens que o ingeriram, com quase nenhum efeito colateral associado com a versão feminina da droga.

As pílulas continham hormônio progestágeno, um ingrediente fundamental em contraceptivos orais. No trabalho de contracepção masculina, 30 voluntários, em Shanghai, ingeriram duas pílulas, por dia, por períodos que variaram de seis meses a um ano. Depois de parar o tratamento, a contagem de esperma dos indivíduos voltaram ao normal, em dois ou três meses, segundo os relatos. Os homens tinham em torno de 30 anos, eram casados e possuíam filhos, informaram pouco ganho de peso e nenhuma alteração no comportamento.



## Fluoxetina em depressão pós AVC

A depressão pós AVC é uma entidade freqüente e específica que prejudica a recuperação funcional de pacientes hemiplégicos. Este trabalho foi projetado para estudar a eficácia e a tolerância da fluoxetina no tratamento precoce da depressão pós AVC. O estudo foi realizado, de forma multicêntrica, duplo-cego, controlado por placebo em pacientes hemiplégicos recentes (< 3 meses), sofrendo de depressão maior, que foram randomizados para receber fluoxetina 20mg por dia ou placebo, durante seis semanas.

Dos 121 pacientes randomizados, 31 foram incluídos no estudo, 16 usando fluoxetina e 15, placebo. Não houve diferença significativa, no início do trabalho, entre os grupos. Os pacientes tratados com fluoxetina demonstram melhora significativa em relação ao placebo. O trabalho conclui que a fluoxetina é um tratamento bem tolerado e eficaz para depressão pós AVC. "Stroke". 2000;31:1829.

## Sumatriptan e fibrilação atrial

Foram relatados seis casos de fibrilação atrial associada ao sumatriptan, de acordo com relato no *British Medical Journal*. Pesquisadores de Belfast fizeram relato de um paciente que desenvolveu fibrilação atrial, depois de usar sumatriptan spray nasal para uma enxaqueca severa. Foi relatado pulso irregular rápido, depois do uso do sumatriptan. Doze horas depois, o paciente retornou ao ritmo sinusal normal. Prova de esforço, função tireoideana e ecocardiograma não mostraram anormalidades. Os autores relatam que o sumatriptan foi associado ao infarto no miocárdio e contra-indicam o produto para doença cardíaca isquêmica. "BMJ" 2000;321:275.

## Gama glutamil transferase, álcool e risco de AVC

As evidências ainda são conflitantes em relação a uma ligação entre álcool e risco de AVC. Na maioria dos estudos prospectivos, a avaliação da ingestão de álcool foi baseada no auto-relato do paciente, que pode ser de precisão duvidosa. O estudo avaliou a relação de AVC, ingestão de álcool por auto-relato e gama glutamil transferase (GGT) como marcador biológico para consumo de álcool.

O estudo prospectivo envolveu 14.874 homens e mulheres finlandeses com idade entre 25 a 64 anos, que participaram de uma pesquisa de fator de risco cardiovascular, entre 1982 e 1987. A concentração sérica de GGT estava associada ao risco total de isquemia, em ambos os sexos, e também havia uma associação significativa entre GGT em homens e risco de hemorragia intracerebral e entre GGT, em mulheres, e risco de hemorragia subaracnóide.

As relações permaneceram estatisticamente significativas, após ajuste para outros fatores de risco. Os resultados apoiam a hipótese de que o consumo excessivo de álcool está relacionado a um aumento do risco de AVC. Marcadores biológicos do consumo de bebida, como o nível sérico de GGT, são úteis para avaliar os riscos relacionados ao consumo do álcool. "Stroke". 2000;31:1851.

## Omeprazol e câncer

Infecção por *H. pylori* aumenta o grau de inibição de secreção ácida, o que, acompanhada por alterações no ambiente gástrico induzido pelo omeprazol, pode aumentar o risco de mutagênese e carcinogênese, segundo relatório do número de agosto do *Gastroenterology*. A acloridria e hipocloridria aumentam o risco de carcinoma gástrico, presumivelmente aumentando a formação de compostos N-nitrosos que são carcinogênicos.

O tratamento crônico com omeprazol face à infecção contínua por *H. pylori* pode conduzir a supressão profunda, a longo prazo, da produção ácida, possivelmente aumentando o risco de câncer gástrico. Analisados em Glasgow, Escócia, voluntários *H. pylori* positivos e negativos, antes, durante e depois do tratamento com omeprazol, mostraram que o pH intragástrico inicial era semelhante em todos os pacientes. Durante o tratamento, o pH intragástrico aumentou em ambos os grupos, mas em grau significativamente maior em *H. pylori* positivos (pH 7.8) em relação aos *H. pylori* negativos (3.0).

Os autores relatam que, até mesmo 24 horas após dose final de omeprazol, 95% dos indivíduos *H. pylori* posi-

tivos tiveram pH gástrico acima de 4.0, enquanto que somente 40% dos *H. pylori* negativos tiveram um pH acima de 4.0. De forma semelhante à contagem bacteriana no suco gástrico, que era semelhante, no início do estudo, em ambos os grupos, aumentaram em todos os indivíduos, durante o tratamento. Porém, durante tratamento de omeprazol, *H. pylori* positivos, tiveram um número significativamente maior de bactérias que *H. pylori* negativos.

O nível de nitrito gástrico também aumentou, depois de uma refeição rica em nitratos. A vitamina C gástrica total foi significativamente menor no grupo *H. pylori* positivos tratados. Os pesquisadores afirmaram que, durante o uso de inibidor de bomba de prótons, a alteração do ambiente intragástrico favorece a síntese bacteriana de compostos nitritos, que é maior nos indivíduos *H. pylori* positivos. E estas mudanças no ambiente intragástrico *H. pylori* positivos tratados com omeprazol são semelhantes a mudanças observadas em pacientes com gastrite atrófica induzidas por *H. pylori* que são reconhecidas como uma condição importante que predispõe ao câncer gástrico. "Gastroenterology" 2000;119:339-347.



## DHEAS e neuroproteção

DHEA e DHEAS podem atuar como fatores neurotróficos ou neuroprotetores, para proteger os neurônios do sistema nervoso central (SNC) contra uma variedade de agressões, inclusive excitotoxicidade. Os estudos avaliaram os efeitos farmacológicos do DHEAS em modelos de isquemia da espinha dorsal reversível. DHEAS foi administrado (50mg/kg IV), cinco a 30 minutos após início de oclusão, em coelhos expostos a isquemia induzida temporária (15 a 60 minutos) por oclusão da aorta infra-renal.

O grupo P50 representa duração de isquemia (em minutos) associada a 50% de probabilidade de paraplegia permanente. O grupo P50, tratado com placebo, teve um P50 avaliado oito horas, após oclusão da

aorta de 28.8 +/- 2.0 minutos. A neuroproteção era demonstrada, se uma droga prolonga de forma significativa o P50 comparado com o placebo. Tratamento com DHEAS prolongou significativamente o P50 no grupo tratado para 36.8 +/- 3.9 minutos.

Além disso o efeito do DHEAS pareceu durável, porque uma diferença significativa entre controle e tratados com DHEAS ainda eram mensuráveis, após quatro dias. A quatro dias, o P50 do grupo placebo era 26.1 +/- 2.2 minutos e do grupo tratado com DHEAS 38.6 +/- 5.9 minutos. O DHEAS não teve efeito neuroprotetor administrado, 30 minutos após a oclusão. Além disso, a bicuculina, antagonista GABA-A, aboliu o efeito neuroprotetor do DHEAS. "Stroke". 2000;31:1953.)

## Isossorbida vs propranolol

Estudo meta-análise de estudos controlados indicam que o propranolol (PR) reduz o sangramento de varizes esofágicas até 40% e melhora a sobrevivência global de 20%. Alguns pacientes infelizmente não respondem ao tratamento, e quase 50% experimentam efeitos colaterais. Doadores de nitratos reduzem a pressão portal e provavelmente podem ser eficazes na redução de episódios de sangramento.

Para analisar se o mononitrato de isossorbida (IM) confere benefícios adicionais, os investigadores randomizaram 95 pacientes com varizes esofágicas cirróticas em sangramento para receber propranolol isolado (20mg 3 x, titulados até frequência cardíaca reduzida em 25% ou < 55 batidas por minuto) ou PR mais IM (20mg duas vezes ao dia). Acompanhamento médio foi de 21 meses para cada grupo. Depois de dois anos, a probabilidade de permanência livre de sangramento era de 42.6% no grupo PR e 59.6%, no grupo PR mais IM.

Porém a diferença entre os grupos atingiu significação estatística, quando os pacientes foram estratificados por idade (menos que 50, 15.4% vs 28.1%; 50 ou mais 52.5% vs 75.9%. P = 0.03), ou depois de um ano adicional de acompanhamento (33.9% vs 54.5%; P = 0.05). Pacientes do grupo de terapia combinada experimentaram mais efeitos colaterais.

O propranolol com ou sem mononitrato de isossorbida suprime o sangramento em pacientes com varizes esofágicas em pacientes cirróticos, porém este trabalho não demonstrou diferença na sobrevivência global. Estes resultados indicam que a adição de IM ao propranolol é benéfica em pacientes com idade acima de 50 anos ou naqueles cuja probabilidade de sobrevivência mais longa que 3 anos. "Hepatology" 2000 Jun; 31:1239-1245.

## H. pylori e B12

A deficiência da vitamina B12 pode ser resultado de uma grande variedade de alterações gastrointestinais, variando de atrofia gástrica, até absorção anormal no íleo. A infecção por H. pylori pode causar uma resposta inflamatória, no corpo do estômago, que eventualmente pode causar atrofia gástrica. Para avaliar o papel do H. pylori na deficiência da vitamina B12, foi realizado estudo prospectivo em 138 pacientes com anemia megaloblástica e deficiência de vitamina B12, no Hospital do Exército turco. Foram excluídos pacientes que tiveram causas clássicas de deficiência de vitamina B12, como anemia perniciosa autoimune.

Os investigadores dosaram os níveis de folato e cobalamina e avaliaram biópsias gástricas para H. pylori, usando teste da urease e avaliação histológica. 77 (56%) dos pacientes tiveram infecção por H. pylori e a infecção foi erradicada com inibidores de bomba de prótons e antibióticos em 21 (40%) dos pacientes infectados.

Depois de um acompanhamento médio de 42 meses, pacientes erradicados do H. pylori tiveram menos anemia e maiores níveis de cobalamina (sem terapia adicional). Os níveis médios de vitamina B12 aumentaram de 63 para 223 pmol/L e aumentou o hematócrito de 29 a 40, depois da erradicação do H. pylori. Pacientes que fracassaram na terapia de erradicação não mostraram mudanças no nível da vitamina B12 ou hematócrito. Os dados sugerem que um subconjunto de pacientes com anemia megaloblástica pode sofrer mudança induzida por H. pylori que resulta em malabsorção de vitamina B12. "Arch Intern Med" 2000 8 de maio; 160:1349-1353.



## Estrógenos e GABA

Suplemento de estrógenos estão associados a uma redução na mortalidade cardíaca global em mulheres com 50 anos ou mais, com parada cardíaca congestiva (CHF), de acordo com relatório do *Journal of American College of Cardiology*. Os pesquisadores avaliaram dados retroativos em 1.134 mulheres com CHF que tinham  $\geq 50$  anos ou mais de idade, que participaram de três estudos randomizados, duplo cego com vesnarinona.

No estudo multicêntrico de vesnarinona, 54 mulheres japonesas receberam 60mg ou 120mg de vesnarinona ou placebo. No estudo de dose múltipla randomizado de administração crônica de vesnarinona, 323 mulheres receberam 30mg e 60mg de vesnarinona, e no trabalho de vesnarinona, 757 mulheres receberam 30mg e 60mg de vesnarinona ou placebo. Os investigadores encontraram que a mortalidade, em 12 meses, era de 15,0% entre 237 usuários de estrógenos contra 27,1% entre os 897 não usuários de estrógenos.

Eles notaram que havia resultados semelhantes para morte de causa cardíaca. Além disso, os pesquisadores relataram que o suplemento de estrógenos era associado independentemente com uma melhor sobrevivência. Os pesquisadores especulam que o estrógeno pode ser eficaz, em função de suas propriedades vasodilatadoras, habilidade de inibir citocinas ou por seus efeitos anti-ateroscleróticos. "J A Coll Cardiol" 2000;36:529-533.

## Metotrexato e doença de Crohn

O metotrexato intramuscular 25mg, uma vez na semana, durante 16 a 24 semanas, demonstra induzir a remissão da doença de Crohn. Porém a capacidade do metotrexato em manter a remissão e sua toxicidade, durante a terapia a longo prazo, não foi avaliada. Para analisar a segurança e eficácia do metotrexato na manutenção da remissão da doença de Crohn, investigadores norte-americanos randomizaram 76 pacientes que tinham atingido a remissão com metotrexato (em estudo aberto ou trabalho randomizado) para receber ou metotrexato 15mg IM, semanalmente, ou placebo.

Depois de 40 semanas de acompanhamento, 65% dos recebedores de metotrexato permaneceram em remissão, contra 39% dos recebedores de placebo. A redução absoluta de risco de recaída foi de 26.1% (95% CI, 4.4%-47.8%). Re-tratamento com prednisona foi requerido, durante terapia de manutenção em 28% dos pacientes tratados com metotrexato, contra 58% de recebedores de placebo.

Náuseas e vômitos foram mais comuns com metotrexato, mas só um paciente se retirou do tratamento, devido a náusea. Nenhum evento sério foi notado. Os pacientes que recaíram, durante terapia de manutenção, receberam doses mais altas de metotrexato (25mg IM semanalmente), normalmente com prednisona. Doze de 22 pacientes (55%) puderam parar com a prednisona e atingir remissão, antes da semana 40. "N ENGL J MED" 2000 JUN 1; 342:1627-1632.

## Diuréticos, hipocalemia e risco

No programa de hipertensão sistólica no idoso (SHEP), o tratamento de hipertensão sistólica isolada com diuréticos tiazídicos (seguido se necessário por betabloqueadores) reduzem o risco de AVC e outros eventos cardiovasculares em pacientes com menos de 60 anos de idade, porém diuréticos tiazídicos podem causar hipocalemia e podem aumentar o risco de morte súbita.

Para avaliar este risco, os investigadores analisaram dados de acompanhamento de 4.126 pacientes do SHEP. Com um ano, a hipocalemia (definida com um nível de potássio menor que 3.5mmol/L) era significativamente mais freqüente em pacientes que foram randomizados ao uso da clortalidona que recebedores de placebo (7% vs 1%).

Depois de reajuste para ou-

tros fatores de risco, os participantes normocalemicos que receberam tratamento ativo tiveram significativamente menores taxas de eventos cardiovasculares (risco ajustado 0.61), doença cardiovascular (risco ajustado 0.75) e aVC (risco ajustado 0.51) que em recebedores de placebo normocalemicos.

Em contraste, pacientes que receberam tratamento ativo, que eram hipocalêmicos, tenderam a ter taxas mais elevadas de eventos cardiovasculares (risco ajustado 1.18), doença coronariana (risco ajustado 1.46) e AVC (risco ajustado 1.43) que recebedores de placebo hipocalêmicos. Entre pacientes que receberam tratamento ativo, a hipocalemia era significativamente associada com risco maior de eventos cardiovasculares. "Hypertension" 2000; 35:1025-1030.



## Marcador de câncer nas lágrimas

Uma proteína marcadora, presente nas lágrimas, pode indicar se os pacientes tem ou não chance de desenvolver câncer de mama ou próstata, de acordo com um achado de pesquisadores australianos. Os pesquisadores dizem que a descoberta foi feita por cientistas que desenvolviam uma nova lente de contato permanente e estavam investigando o motivo pelo qual algumas pessoas produzem mais lágrimas que outras.

Os pesquisadores encontram

a proteína Lg em pacientes com câncer de mama ou próstata ou história familiar de câncer. As possibilidades são de que as pessoas geneticamente predispostas, ou quando estão desenvolvendo estes cânceres, têm Lg aumentada em suas lágrimas. O centro de pesquisa está, agora, finalizando um trabalho clínico em 50 pacientes com câncer, para determinar se o marcador pode ser usado como um teste de diagnóstico em câncer ou pode revelar predisposição ao câncer.

## Estrógenos e o cérebro

Foi demonstrado, em modelos animais, que os estrógenos têm efeitos positivos nos neurônios. E alguns estudos, em humanos, relacionaram o estrógeno com melhora da memória. Estudos do efeito do estrógeno na estrutura de cérebros humanos foram menos esclarecedores. Os investigadores estudam, em uma população localizada, a relação de estrógenos e mudanças estruturais no cérebro. De 1992 a 1994, 2.133 mulheres, com idade entre 65 a 95 anos, sofreram investigação por ressonância magnética (MRI). 15% eram usuárias atuais de estrógenos, 23% usaram estrógenos anteriormente e 62% não haviam usado estrógenos.

Prevalência de doença vascular cardíaca e cerebral eram semelhantes nas populações em estudo, e o estado cognitivo foi medido. Um total de 744 mulheres (35%) tiveram infartos, a percentagem de mulheres com infartos e locais dos infartos não diferiu por categoria de uso de estrógeno. As avaliações do estado cognitivo eram mais altas para usuários anteriores de estrógenos, e era maior para usuários atuais que para população que nunca usou estrógenos. A medida de MRI da atrofia central foi correlacionada significativamente com as avaliações do estado cognitivo. "J A Geriatr Soc" 2000; 48:588-589.

## Midazolam para ataques apopléticos

Iniciar uma terapia intravenosa em uma criança sob convulsão é de difícil condução. O diazepam pode ser usado por via retal, mas, da mesma forma, a administração, durante períodos de convulsões, são difíceis. Os autores do trabalho avaliaram a segurança e eficácia do midazolam intranasal para tratamento de ataques apopléticos associados a febre. Cinluenta e três crianças, com idade entre seis meses e cinco anos, que apresentaram convulsões de duração de pelo menos dez minutos, durante período de estudo de um ano, foram randomizados para receber midazolam intranasal (0.2mg/kg) ou diazepam IV (0.3mg/kg). Nove pacientes foram ex-

cluídos, depois da randomização, devido a resolução espontânea da convulsão.

No grupo de 44 pacientes que permaneceram, o sucesso do tratamento (definido como cessação do ataque dentro de dez minutos) não diferia entre os dois grupos. Os ataques solucionaram mais depressa, depois da administração do diazepam IV, mas os tempos de chegada ao hospital para administração da droga e chegada ao hospital, até cessar o ataque, eram significativamente menores, no grupo do midazolam. Não foram observados depressão respiratória nem bradicardia em qualquer grupo. "BMJ" 2000 JUL 8; 321:83-86.

## Efeitos menstruais e menopausa e ligação

A esterilização tubária é a forma mais comum de contracepção praticada, nos EUA. Pretende-se, com isso, que seja estabelecida uma barreira mecânica simples, de forma que espermatozoides e óvulos não se unem. Entretanto, relatos incompatíveis de mudanças menstruais, diminuição das taxas de malignidade ovariana e outros resultados sugerem que o procedimento afete os ovários e os hormônios ovarianos.

Neste estudo, 516 pacientes pré-menopausa (40 a 44 anos) que tinham engravidado, pelo menos uma vez, peri-menopausa tiveram seus sintomas menstruais comparados com mulheres que haviam sido esterilizadas (11%) e as que não haviam (89%).

O subgrupo de esterilizadas e não esterilizadas eram semelhantes em idade média, partos, índice de massa corpórea, fumantes e nível de atividade física. Comparados com o grupo não esterilizado, as mulheres esterilizadas relataram níveis significativamente maiores de dismenorria e sintomas peri-menopausa, incluindo suores, rubores, dor no peito, secura vaginal. Mulheres que fizeram ligação tubária também tinham maior probabilidade de ter tido histerectomia e períodos dolorosos. "Women's health Gen Based Med" 2000 Jun; 9:521-527.