



Defesa antioxidante e Alzheimer

Para investigar marcadores da tensão oxidativa e antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos, 20 pacientes idosos com doença de Alzheimer e 23 pacientes controles idosos foram avaliados. Foi realizada avaliação nutricional, incluindo medidas biológicas e antropométricas e um diário de três dias. Foram determinadas concentrações de vitaminas antioxidantes (alfa-tocoferol, retinol) e malondialdeído no plasma e eritrócitos. Foram medidas também as atividades enzimáticas das enzimas glutatona peroxidase e cu-zn-superóxido dismutase.

Os dois grupos foram similares quanto à idade, índice de massa corpórea e anotação alimentar, bem como a albumina no soro. Após ajuste para idade, sexo e doença cardiovascular, a concentração média no plasma de alfa tocoferol foi menor nos pacientes com Alzheimer que nos controles (15+/-3.5 mg/L versus 18.2+/-3.5; P = 0.002, respectivamente), como foi o nível médio plasmático de retinol (0.54+/-0.2 mg/L vs 0.7+/-0.2; P = 0.014). A concentração média de malondialdeído livre no plasma foi maior nos pacientes com doença de Alzheimer (0.70+/-0.2 mmol/L vs 0.5+/-0.1; P = 0.036).

Em pacientes com doença de Alzheimer, o malondialdeído plasmático livre foi inversamente relacionado aos níveis de alfa-tocoferol (P = 0.002) e retinol (P = 0.025). Níveis eritrocitários de vitaminas e atividades enzimáticas foram similares em ambos os grupos. O trabalho conclui que a menor concentração de alfa-tocoferol e retinol em pacientes com Alzheimer que controles, sugere que estas vitaminas antioxidantes devem ser consumidas como resultado da produção excessiva de radicais livres. *Age Ageing. 2001;30:235-241.*

Micronutriente e Doença de Alzheimer

Cádmio é um elemento carcinogênico, que se acumula com a idade, atingindo níveis elevados no fígado e rins. Este fenômeno aumenta a atividade das células de Kupffer (macrófagos hepáticos). Por outro lado, o risco de desenvolvimento de doença de Alzheimer (AD) aumenta consideravelmente com a idade e isto envolve dano neuronal por hiperatividade da microglia (macrófagos do cérebro). Além do mais, muitos dos metais que se acumulam no fígado e no rim, também se acumulam no cérebro (Fe, Cu, Zn, Mn, etc.).

Portanto, é possível que o Cd também hiperativa a microglia, tendo papel no AD. Fe também acumula no cérebro com o envelhecimento e catalisa a formação de superóxido, o qual reage com o óxido nítrico para formar o perigoso peroxinitrito. Peroxinitrito causa considerável dano que piora o dano causado pela microglia hiperativa, acelerando o processo de AD. Além disso, com a idade, o organismo se torna menos eficiente em absorver e reter Cu, Zn e Mg.

Como Cu e Zn são necessários para a síntese de Superóxido dismutase, a qual metaboliza o superóxido, a deficiência causa considerável dano, durante o envelhecimento. De forma similar, Mg é o co-fator da superóxido dismutase, e é necessário para que o NO realize, nas células, as funções na vasodilatação. Infelizmente, a deficiência de Mg dificulta o efeito do NO na célula. Além do mais, Se e vitaminas B6 e D são requeridas para absorção de Mg e a vitamina E é necessária para minimizar o dano oxidativo. *Med Hypotheses. 2001;56:595-597.*

B12 e folato e Alzheimer

Para avaliar a associação entre níveis baixos de vitamina B12 e folato com ocorrência de AD, uma população da Suécia foi avaliada. Uma amostra aleatória de 370 pacientes não dementes, com idade de 75 anos e mais idosos, não tratados com B12 e folato, foi acompanhada, por três anos, para detectar casos de AD. Dois pontos finais foram usados para definir os níveis baixos de vitamina B12 (< ou = 150 e < ou = 250 pmol/L) e folato (< ou = 10 e < ou = 12 nmol/L), todas as análises foram realizadas usando ambas definições. AD e outros tipos de demência foram diagnosticados por todos especialistas, de acordo com critérios do DSM-III-R. Quando usando B12 < ou = 150 pmol/L e folato < ou = 10 nmol/L para definir baixo nível, comparado com pacientes normais para ambas vitaminas, indivíduos com baixos níveis de B12 e folato tiveram duas vezes mais risco de desenvolver AD. (risco relativo [RR] = 2.1, 95% CI = 1.2 a 3.5).

Estas associações foram fortes em pacientes com boa cognição no início (RR = 3.1, 95% CI = 1.1 a 8.4). Risco relativo similar de AD foi encontrado em pacientes com baixo nível de B12 e folato entre aqueles com ambas vitaminas em baixos níveis. Um padrão comparável foi detectado, quando baixos níveis de vitamina foram definidos como B12 < ou = 250 pmol/L e folato < ou = 12 nmol/L. O estudo sugere que vitamina B12 e folato podem estar envolvidos no desenvolvimento de AD. Uma clara associação foi detectada somente quando ambas vitaminas foram consideradas, especialmente entre os indivíduos de função cognitiva intacta. Nenhuma interação foi encontrada entre as vitaminas. A monitoração de B12 e folato séricos no idoso pode ser relevante para prevenção de AD. *Neurology. 2001;56:1188-1194.*

Vitamina C e disfunção endotelial em transplantados

A função endotelial está falha nos receptores de transplante renal, porém os efeitos antioxidantes da terapia com vitaminas na função endotelial destes pacientes é desconhecido. Trinta pacientes com transplante foram randomizados a receber vitamina C ou placebo em duplo-cego cruzado. O fluxo mediado pela dilatação dependente do endotélio e dilatação independente do endotélio induzido por gliceril trinitrato de artéria braquial foram avaliados antes e duras horas, após administração oral de 2g de vitamina C ou placebo.

O nível plasmático de vitamina C aumentou de 33.5+/-17.0 micromol/l para 98.8+/-60.2 micromol/l após tratamento (P=0.0001). A vasodilatação dependente do endotélio melhorou (de 1.6+/-2.6 a 4.5+/-2.5%), após a administração de vitamina C, mas foi inalterada, após placebo (1.9+/-1.5 a 1.8+/-2.5%; P=0.003 para vitamina C vs placebo). Não houve alteração significativa na dilatação independente do endotélio em resposta a vitamina C. Vitamina C foi também associada ao aumento significativo do tempo de oxidação do soro diluído (P=0.001). A vitamina C melhora, de forma aguda, a dilatação dependente do endotélio e aumenta a resistência de lipoproteínas a oxidação em transplantados renais. *Nephrol Dial Transplant, 2001 Jun; 16(6):1251-5.*

Selênio em São Paulo

Comparações entre o *status* de selênio em japoneses vivendo, em São Paulo, foram realizadas no soro, arroz e trigo na cidade de São Paulo, Brasil, e comparados com amostras de Tóquio. Níveis séricos de Se foram significativamente menores em nipo-brasileiros em relação a moradores de Tóquio. As amostras de arroz consumidas, em São Paulo, continham 22.7ng Se/g, em média, que foi metade da encontrada no arroz consumido em Tóquio. O arroz comumente consumido, em São Paulo, pode ser um dos fatores pelo baixo nível de selênio. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 10 (3), 197-199.

Pressão sistólica e exercício e AVC

Pacientes com aumento de pressão sistólica (SBP), durante teste de exercício e melhora relativamente lenta da pressão sistólica, após o exercício, têm maior risco de evento futuro de AVC, segundo trabalho da revista *Stroke*. Os pesquisadores da Finlândia, *University of Kuopio*, estudaram amostras de 1026 homens da população local sem doença cardíaca coronariana, medicação anti-hipertensiva, ou AVC anterior no início.

Todos os indivíduos foram submetidos a exercício, durante o qual os pesquisadores mediram a SBP, a cada dois minutos e por dez minutos, após término do exercício. Houve 46 casos de AVC, incluindo 38 isquêmicos, durante o acompanhamento de 10.4 anos. Aumento da SPB, por minuto de exercício, foi associado a significância estatística de aumento de AVC. Houve um aumento de 2.3 vezes no risco de AVC e 2.3 vezes no risco de AVC isquêmico entre homens com aumento de SBP mais que 19.7 mmHg por minuto. *Stroke* 2001;32:2036-2041.

Nifedipina e eritromicina — etnicidade

O objetivo foi investigar diferenças étnicas na farmacocinética oral de nifedipina e eritromicina, ambos substratos do citocromo P4503A (CYP3A), em coreanos e caucasianos, e para identificar a natureza de qualquer correlação entre os parâmetros farmacocinéticos destas duas drogas. Vinte indivíduos do sexo masculino saudáveis (dez coreanos e dez caucasianos) receberam dose única oral de nifedipina (10 mg) ou eritromicina (500 mg) em estudo de dois modos cruzado, randomizado. As avaliações farmacocinéticas foram realizadas e parâmetros foram comparados nos dois grupos étnicos. Durante o período de estudo com nifedipina, as medidas hemodinâmicas foram conduzidas para determinar a importância farmacodinâmica das diferenças farmacocinéticas. Coreanos mostraram áreas sob a curva da concentração/tempo (AUCs) para ambas drogas de 1.6 e 1.7 vezes maior que o de caucasianos.

Esta diferença diminuiu para 1.3, quando normalizado para peso corporal. Correlação significativa ente AUCs de ambas drogas não foi evidente. As alterações hemodinâmicas, após administração de nifedipina, foram paralelas às diferenças farmacocinéticas, com diminuição significativamente maior da pressão sanguínea e resistência periférica total notada em coreanos. Os coreanos mostram *clearance* significativamente menor de nifedipina e eritromicina oral, provavelmente devido a diferenças genéticas atribuídas as enzimas CYP3A. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70:228-36.

Vitamina E e oxidação de lipoproteína em AD

Devido à oxidação aumentada ser importante na doença de Alzheimer (AD) e baixa concentração de antioxidantes com vitamina C e E terem sido observados no fluido cerebrospinal (CSF) de pacientes com AD, suplemento com estes antioxidantes pode retardar o desenvolvimento de AD. Os maiores alvos para oxidação no cérebro são lipídios e lipoproteínas. Foi estudado se suplementos com vitaminas antioxidantes E e C poderiam aumentar sua concentração não somente no plasma, mas também no CSF, e uma conseqüente diminuição da susceptibilidade de lipoproteínas a oxidação *in vitro*. Dois grupos, cada um contendo dez pacientes com AD, foram suplementados diariamente, por um mês, ou com combinação de vitamina E 400 ui e vitamina C 1000 mg, ou vitamina E 400 ui apenas. Foi encontrado que o suplemento com vitamina E e C aumenta significativamente a concentração de ambas as vitaminas no plasma e CSF.

De forma importante, a anormalmente baixa concentração de vitamina C retornou ao nível normal, após o tratamento. Como conseqüência, a susceptibilidade do CSF e lipoproteínas do plasma a oxidação *in vitro* foi significativamente diminuída. Em contraste, o suplemento com vitamina E isolada aumentou significativamente a concentração no plasma e CSF, mas foi incapaz de diminuir a oxidação das lipoproteínas. Estes achados documentam a superioridade de combinação de vitamina E e C sobre vitamina E apenas em AD e fornece base bioquímica para seu uso. *Free Radic Biol Med*. 2001;31:345-354.

Folato no LCR e doença de Alzheimer

Folato está envolvido no metabolismo cerebral de cobalamina, metionina, l-tirosina e acetilcolina. Níveis de folato no LCR são três a quatro vezes maiores que os do sangue. Para alcançar o cérebro, o folato é transportado ativamente pelo plexo coróide, bem como vitaminas B6, B12, C e E. A atrofia do epitélio tem sido reportado no envelhecimento e doença de Alzheimer (AD), foi medido o folato no LCR de 126 pacientes, incluindo 30 pacientes com AD, para avaliar se a função do plexo coróide no transporte de folato está deficitário. Concentrações de folato no LCR não variou com a idade em indivíduos controles idosos com mais de 60 anos, enquanto os pacientes com AD de início tardio tiveram nível de folato significativamente menor no LCR. Os dados apóiam uma alteração específica do transporte de folato pelo plexo coróide nos pacientes com AD. *J Neural Transm*. 2001;108:93-99.

CARTA AOS FARMACÊUTICOS

Meu caro colega,

A Farmácia, no Brasil, vem passando por transformações rápidas e profundas, nesses últimos anos. Mergulhamos numa realidade nova, em todos os segmentos de nossa profissão, notadamente na atenção farmacêutica, serviço que tem incorporado as práticas modernas da farmácia clínica, uma filosofia em marcha, nos países do Primeiro Mundo.

Hoje, não se concebe mais a idéia do profissional que vá para a farmácia apenas para apanhar o medicamento na prateleira e o entregar ao seu usuário. Esse conceito ficou arcaico, envelheceu. A sociedade exige um farmacêutico também identificado com a pessoa que toma o medicamento, e não só com o próprio medicamento.

Ou seja, quer-se um profissional que conheça o usuário do produto e não apenas o produto. Aí, está o ponto focal das transformações farmacêuticas. Conhecendo o usuário e o medicamento, o farmacêutico pode desenvolver um conjunto de ações em favor da melhoria da qualidade de vida da população. Isso é atenção primária à saúde, um serviço capaz de desafogar os hospitais e de resolver a grande parte das doenças mais prevalentes.

A Farmácia, portanto, caminha para esse encontro com o ser humano, dentro de uma visão holística. Nesse sentido, está em marcha, também, uma mudança profunda no ensino farmacêutico. Agora mesmo, acaba de ser aprovada uma proposta, no Fórum realizado pelo CFF, para debater as diretrizes do ensino de Farmácia. A Plenária do Fórum aprovou uma proposta que cria a figura do farmacêutico generalista. Trata-se de uma novidade ímpar que as futuras gerações virão experimentar.

O generalista é aquele que terá fundos conhecimentos em todas as áreas, da indústria às análises clínicas, da atenção farmacêutica à responsabilidade técnica pelos bancos de sangue, de sêmen e de leite materno, passando por outros segmentos. Para tanto, o tempo do curso de Farmácia será acrescido de mais um ano.

Enquanto isso, outros segmentos farmacêuticos avançam na qualificação, como nunca. O profissional de que a indústria necessita, hoje, não é mais o mesmo de dez anos atrás. Ele precisa conhecer da planta industrial. A realidade desta década inclui os chamados “medicamentos inteligentes” e os produzidos sob a lógica da genética. Fala-se de prescrição farmacêutica, de engenharia genética, do moderno *marketing* farmacêutico, de arrojados *softwares* farmacêuticos, das especializações farmacêuticas dentro das farmácias comunitária e hospitalar. Você sabe o que é tudo isso? Já atuou nessas áreas?

Meu caro, tenho o orgulho de dizer que o Conselho Federal de Farmácia está à frente das transformações que estão aproximando o farmacêutico dessa nova realidade. Diante disso, preciso saber o que você pensa, quais são as suas sugestões e críticas ao que está acontecendo no mundo farmacêutico.

Por favor, escreva-me. Terei o enorme prazer em me corresponder com você. A sua carta a mim terá porte pago, como você pode ver, no verso.guardo o seu retorno e, tenha certeza, responderei a sua carta. Seja bem-vindo ao Conselho Federal de Farmácia.



Dr. Jaldo de Souza Santos

Receba o meu abraço fraterno.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Jaldo de Souza Santos'. The signature is stylized and fluid, with a long horizontal stroke extending to the right.

Jaldo de Souza Santos
Presidente do CFF





PRT - 10.01.06.064
UP-AC CENTRAL
DR/BSB

CARTA - RESPOSTA
NÃO É NECESSÁRIO SELAR

SELO PAGO POR
CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA

70099-999

BRASÍLIA-DF



Vitamina E e aterosclerose

A oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) é um processo chave na aterogênese, e a vitamina E (?-tocoferol, TOH) tem recebido atenção para seu potencial em atenuar esta doença. A despeito disso, o tipo e extensão da oxidação do TOH e sua relação com a oxidação de lipídios na parede do vaso onde as lesões se desenvolvem são desconhecidas. Portanto, foi medida a oxidação de lipídios, TOH, seus produtos oxidados, ?-tocoferilquinona (TQ), 2,3- e 5,6-epoxi-tocoferilquinonas por análise de cromatografia gasosa-espectrometria de massa em lesões humanas, representando diferentes estágios de aterosclerose.

Foi também oxidada LDL *in vitro*, para estabelecer padrões de produtos da oxidação do TOH a diferentes oxidantes. Os estudos *in vitro* demonstraram que epóxidos da tocoferilquinona são os maiores produtos, quando a LDL é exposta a oxidantes de um elétron (radical), radicais peróxido, e íons cobre, enquanto TQ preferencialmente se acumulam com oxidantes de dois elétrons (não radical), hipoclorito, e peroxinitrito. Em lesões humanas, a extensão relativa de oxidação do TOH foi maximizada precocemente na doença onde ela excedeu a peroxidação lipídica.

Independente do estágio da doença, TQ foi sempre o principal produto oxidado com todos produtos juntos, representando < 20% do total de TOH presente, e o perfil de oxidação de produtos espelhando aquele formando, durante oxidação da LDL ativada por monócitos na presença de nitrito. Em contraste, lipídios oxidados aumentaram com aumento da severidade da doença. Estes resultados sugerem que oxidantes de dois elétrons são primariamente responsáveis pela oxidação do TOH, na parede da artéria, e que a extensão da oxidação do TOH é limitada, quando ocorre substancial oxidação de lipídios. *Circulation Research*. 2002;90:333.

Reposição hormonal e câncer de mama

Segundo trabalho publicado no "JAMA", o risco de desenvolvimento de câncer de mama, particularmente, o subtipo lobular, é elevado com o uso recente, a longo prazo, de terapia de reposição hormonal. Os pesquisadores compararam histórias de reposição hormonal de 705 mulheres pós-menopausa com câncer de mama e 692 controles emparelhados. Os investigadores avaliaram o uso de dois tipos de reposição, estrógeno somente e estrógeno mais progestágeno, e focaram o uso recente, a longo prazo, definido como uso, por cinco anos nos seis anos do diagnóstico. Foi encontrado que o uso de reposição hormonal aumentou o risco de câncer de 70% em todos tipos de câncer de mama. O risco de câncer não lobular aumentou em 50%, com o uso de reposição hormonal. Em contraste, o uso de reposição hormonal recente, por longo prazo, aumentou três vezes o risco de tumor lobular. "JAMA" 2002;287:734-741.

Magnésio EV e AVC

De acordo com conferência realizada no *American Stroke Association's 27th International Stroke Conference*, a administração de magnésio EV a pacientes com AVC agudo em rota para o hospital resultou no que os investigadores relataram como "uma melhora dramática" em 25% dos pacientes. Os resultados deste trabalho preliminar também sugeriu que o tratamento foi seguro, eficaz, a despeito do tipo de AVC. O magnésio tem demonstrado efeitos neuroprotetores em estudos animais. Com base nestes achados e de alguns estudos pilotos, os pesquisadores realizaram um trabalho fase I, aberto em 20 pacientes com AVC agudo, acompanhados por paramédicos.

O tempo de chegada dos paramédicos para socorro foi de aproximadamente 23 minutos. Setenta por cento dos pacientes receberam magnésio EV, dentro de duas horas do início dos sintomas, dos quais 25% foram tratados com uma hora após início dos sintomas. Foi administrada dose de 4g de magnésio EV, na ambulância, seguida de 16g de infusão de MgSO₄, durante as próximas 24 horas. Os sintomas melhoraram significativamente em 25% dos pacientes. Todos os pacientes com "melhora dramática" tiveram AVC isquêmico, não havendo efeitos adversos do magnésio EV em qualquer dos pacientes.

Hidratantes e dermatite de contato alérgica

Dermatite de contato alérgica (ACD) induzida por níquel (Ni) foi analisada em voluntários humanos para o estudo de dois hidratantes na prevenção de dano a barreira da pele relacionada a ACD. Quinze mulheres sensíveis ao níquel (29.5 noas em média) foram incluídas. No dia 1, 21, 24 e 26, perda de água transepidérmica (TEWL), capacitância do estrato córneo (SC) e escores clínicos foram avaliados em quatro locais teste nos antebraços direito e esquerdo.

Fórmulas, tanto altamente quanto pouco hidratantes, foram aplicadas em dois sítios, de 1º a 21, após Ni-ACD Ter sido induzida nos dois sítios pré-tratamento e um da área não tratada. No dia 24, TWEL foi significativamente aumentada nos sítios pré-tratados com produto pouco hidratante comparada a sítios pré-tratados com formulação altamente hidratante. O trabalho concluiu que uso inadequado de hidratante aumenta o dano à barreira da pele, devido a NI-ACD. "Eur J Dermatol" 2002 Mar-Apr;12(2):136-8

Toxina botulínica e dor

Foi realizado um estudo piloto aberto, para avaliar a eficácia de injeções de toxina botulínica para tratamento de pacientes com dor facial crônica em clínica de dor. O diagnóstico incluiu síndrome da articulação temporomandibular, dor pós-cirúrgica, cefaléia e neuralgia do trigêmeo. Trinta e três (75%) de 44 pacientes responderam, de forma favorável, incluindo oito de 11 pacientes com neuralgia do trigêmeo. A duração do efeito benéfico foi de dois a quatro meses, e todos pacientes responderam a posteriores injeções. As complicações foram leves e incluíram assimetria facial temporária e fraqueza secundária a efeitos neuromusculares da toxina botulínica. A dose variou de 25 a 75 LD 50 unidades de toxina botulínica tipo A. *JPain February 2002 • Volume 3 • Number 1* © 2002 by the American Pain Society.

