



■ PAROXETINA E DEPRESSÃO EM ADOLESCENTES.

A paroxetina parece ser uma terapia eficaz e bem tolerada para adolescente com depressão maior, de acordo com trabalho publicado no *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. A imipramina, entretanto, não mostra performance melhor que o placebo neste trabalho. Os pesquisadores avaliaram a eficácia e tolerabilidade de imipramina e paroxetina em 275 adolescentes com depressão maior. Os pacientes foram randomizados para receber um curso de oito semanas de paroxetina 20 mg/dia a 40 mg/dia. Imipramina com gradual titulação de 200 mg/dia a 300 mg/dia, ou placebo.

Indivíduos tratados com paroxetina mostraram melhora significativamente maior em vários testes de depressão que os indivíduos tratados por placebo. A imipramina, entretanto, produziu uma resposta comparável ao placebo. Medidas de auto-avaliação ou avaliada pelos pais da resposta foi similar em todos os grupos. Frequência de desistência e efeitos adversos associados ao placebo, paroxetina e imipramina foram 6.9%, 9.7% e 31.5%, respectivamente.

Nenhum dos três desistentes de imipramina relatou efeitos cardiovasculares. A depressão maior em adolescentes está aumentando um problema clínico conhecido e ainda pouco estudado. Este foi o primeiro estudo que comparou a eficácia de inibidores seletivos da recaptação de serotonina e antidepressivos tricíclicos com placebo no tratamento de depressão maior em adolescentes. Os inibidores seletivos de recaptação de serotonina são medicamentos de escolha para tratamento de depressão maior em adolescentes porque eles são agentes que tem demonstrado eficácia nesta população. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:762-772.

■ SUPLEMENTOS ANTIOXIDANTES E TERAPIA COM SIMVASTATINA-NIACINA

Uma estratégia para tratar pacientes com doença coronariana (CAD) com baixo HDL colesterol (HDL-C) é o aumento máximo da razão HDL-C para LDL-C por combinar alterações no estímulo de vida com niacina (N) mais estatinas. Como a HDL pode prevenir oxidação da LDL, o baixo estado HDL pode também ser benéfico clinicamente com suplemento de antioxidantes. Alterações nas lipoproteínas, durante 12 meses, foram estudados em 153 pacientes CAD com baixo HDL-C randomizados para ingerir simvastatina e niacina (S-N), antioxidantes (vitaminas E e C, betacaroteno e selênio), S-N mais antioxidantes (S-N + A) ou placebo.

O nível basal médio de colesterol, triglicerídios, LDL-C e HDL-C de 153 indivíduos foram 196, 207, 127 e 32mg/dL, respectivamente. Sem S-N, as alterações nos lipídios do plasma foram menores. Os grupos S-N e S-N+A tiveram reduções comparáveis significativamente nas concentrações plasmáticas de colesterol, triglicerídios e LDL-C. Entretanto, aumento no HDL-C, especialmente HDL2-C, foi consistentemente alto no grupo S-N que no grupo S-N + A (25% vs 18% e 42% vs 0%, respectivamente).

Com S-N, porém, não com S-N + A, houve um aumento seletivo na apolipoproteína (apo) A-I (64%) nas partículas HDL contendo apo A-I, porém não A-II [Lp (A-I)] e seu tamanho de partícula.

Então, em pacientes CAD com baixo HDL-C, S-N aumenta substancialmente HDL2-C, Lp(A-I) e tamanho da partícula HDL. Esta inesperada interação adversa entre antioxidantes e terapia lipídica pode ter importantes implicações no controle da CAD. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2001;21:1320.

■ FOLATO AUMENTA TOLERÂNCIA AO METOTREXATO

Suplemento com ácido fólico ou folínico reduz significativamente a desistência de metotrexato relacionado à toxicidade em pacientes com artrite reumatóide (RA). Pesquisadores alemães relataram trabalho com 434 pacientes com RA, usando metotrexato mais ácido fólico, metotrexato mais ácido folínico ou metotrexato mais placebo. Eles usaram uma dose inicial de 7.5mg, por semana, a qual pode ser aumentada até 25mg, por semana, pelo médico. De acordo com o relato da revista *Arthritis and Rheumatism*, após 48 semanas de acompanhamento, os pesquisadores constataram que 38% dos pacientes no grupo placebo desistiu do metotrexato por eventos adversos, com 17% dos pacientes no grupo tomando ácido fólico e 12%

tomando ácido folínico. Os pesquisadores notaram que a diferença entre os grupos de ácido fólico e folínico e placebo foram estatisticamente significativas, enquanto a diferença entre ácido folínico e ácido fólico não o foi. Em adição, eles observaram uma incidência significativamente maior na elevação de valores da alanina aminotransferase (ALT) entre pacientes usando placebo, comparados com pacientes usando folato. Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre valores de ALT nos grupos recebendo ácido folínico e ácido fólico. Este trabalho randomizado mostra inequivocamente que o suplemento de folato é eficaz no aumento da taxa de continuação de uso do metotrexato e sua habilidade em diminuir a incidência de valores de ALT elevados. *Arthritis Rheum* 2001;44:1515-1524.



■ VENLAFAXINE E PÓS-MENOPAUSA

Venlafaxine parece ser mais eficaz que inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) para tratar depressão em mulheres idosas, segundo trabalho apresentado no *World Assembly for Mental Health*, no Canadá. Tem sido sugerido que mulheres pós-menopausa com depressão não respondem bem a terapia com ISRS, como mulheres jovens e homens. Os pesquisadores avaliaram oito trabalhos randomizados que compararam venlafaxine com ISRS.

Nestes trabalhos, os pacientes receberam venlafaxine, fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina ou placebo. A frequência de remissão deu-se a oito semanas entre mulheres jovens foi de 44% no grupo venlafaxine (394), 36% no grupo ISRS (350) e 26% no grupo placebo (210). A frequência de remissão em homens idosos e jovens foi similar à observada em mulheres jovens.

Entretanto, entre mulheres com 50 anos ou mais, a remissão foi melhor no grupo de venlafaxine (48%) (161) que nos outros grupos de ISRS ou placebo. Enquanto os dados sugerem que venlafaxine é superior a ISRS para homens e mulheres de todas idades, os achados foram maiores para sua eficácia entre mulheres pós-menopausa. Nota: o trabalho foi financiado pela Wyeth-Ayerst Research.

■ ALFA-TOCOFEROL E URATO EM CÂNCER

Para medir concentrações plasmáticas de alfa-tocoferol e urato e para determinar se existe qualquer relação com diferentes tipos de câncer, antes do tratamento, as concentrações plasmáticas destes dois antioxidantes foram medidas em pacientes com câncer e controles emparelhados em idade e sexo. A concentração de colesterol total foi medida para derivar a relação alfa-tocoferol/colesterol.

Concentrações de alfa-tocoferol e urato, bem como a razão alfa-tocoferol/colesterol, foram significativamente menores em pacientes com câncer no total,

em câncer gastrointestinal e câncer de mama, comparados aos controles. Não houve relação entre os níveis de urato e alfa-tocoferol no plasma de pacientes ou controles. O alfa-tocoferol foi mais positivamente correlacionado com colesterol no plasma de controles em comparação com os pacientes. Não houve correlação significativa entre urato e colesterol, tanto nos pacientes, como nos controles. Os dados sugerem que apesar do alfa-tocoferol e urato fornecerem importante defesa antioxidante, a associação entre seus níveis no câncer é baixa. *Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics* 26 (4), 265-270.

■ 8-EPI-PGF₂A E DOR MUSCULAR E INIBIDORES DA HMG-CA REDUTASE

Dor muscular, com ou sem elevação da CK, é um marcador entre os mais freqüentes observados efeitos colaterais em pacientes com hiperlipoproteinemia sob uso de várias estatinas. A fisiopatologia é ainda obscura. Foi analisado se o isoprostano 8-epi-PGF₂a, um marcador da lesão oxidativa *in vivo*, no plasma, soro e urina de pacientes, no início, quando os problemas musculares se manifestaram e em diferentes intervalos de tempo, após parada da respectiva estatina.

O grupo controle saudável e o grupo de pacientes não tratados com hiperlipoproteinemia foram controles. A maioria dos pacientes com efeitos colaterais musculares mostrou nível elevado de 8-epi-PGF₂a no plasma e urina, enquanto os valores no soro estavam elevados somente em pequena extensão. A parada da terapia com as estatinas ou alteração com sucesso para outro membro desta família resultou na normalização dos valores em todos os pacientes. Os achados indicam um envolvimento significativo da lesão oxidativa nos efeitos indesejados musculares das estatinas em pacientes com hiperlipoproteinemia. *Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics* 26 (4), 303-310.

■ ANTIPSICÓTICOS E TROMBOSE VENOSA

O uso de drogas antipsicóticas parece ser fator de risco para trombose venosa, segundo artigo publicado no número de julho do *British Journal of Psychiatry*. Os pesquisadores do *Leiden University Medical Center* revisaram a autopsia de dez pacientes psiquiátricos que morreram de embolia pulmonar idiopática, realizados numa breve literatura de revisão de trombose venosa em pacientes psiquiátricos, e reavaliaram os dados de estudos caso-controle de pacientes com trombose venosa profunda (DVTs).

O uso de drogas antipsicóticas foi confirmado em cinco de dez pacientes autopsiados. Vários estudos alemães, identificados na literatura, encontraram alta incidência de trombose venosa em pacientes psiquiátricos, após introdução de clorpromazina e seus análogos. A reanálise de caso-controle revelou que nenhum dos 474 pacientes controlado usou antipsicóticos, comparados com quatro dos pacientes com DVT. *Br J Psychiatry* 2001;179:63-66.



DISFUNÇÃO NO EIXO HIPOTÁLAMO-PITUITÁRIO-ADRENAL E FADIGA CRÔNICA

Os estudos neuroendócrinos são parte de uma série de estudos para testar a hipótese de que 1) pode estar reduzida a atividade do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal na fadiga crônica e 2) baixa dose com hidrocortisona pode melhorar os sintomas. Foram medidas as repostas de ACTH e cortisol ao CRH humano, teste de estresse por insulina e d-fenfluramina em 37 pacientes sem uso de medicação com síndrome de fadiga crônica CDC definida, porém sem desordens psiquiátricas e em 28 indivíduos controles saudáveis. Também, foi medido cortisol livre em urina de 24h em ambos grupos.

Todos os pacientes (n = 37) tinham alteração no teste pituitário (CRH humano) e alteração no teste hipotalâmico [(ou teste de estresse por insulina (n = 37) ou d-fenfluramina (n = 21)]. Concentração de cortisol inicial foi significativamente aumentada no grupo com fadiga crônica somente pelo teste CRH. Concentrações iniciais de ACTH não diferiram entre grupos em qualquer teste. Resposta do ACTH ao CRH humano, teste de estresse com insulina e d-fenfluramina foram similares para os grupos pacientes e controle respostas de cortisol ao teste de estresse com insulina e TH não diferiram entre os grupos, porém houve uma tendência para resposta do cortisol tanto a CRH humano e d-fenfluramina ser menor no grupo de fadiga crônica.

Estas diferenças foram significativas, quando respostas de ACHT foram controladas. Cortisol livre urinário foi menor no grupo de fadiga crônica, comparado a indivíduos saudáveis. Estes resultados indicam que resposta do ACTH a

alterações pituitárias e hipotalâmicas estão intactas em fadiga crônica e não apoiam prévios achados de resposta central reduzida na função do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal ou a hipótese de secreção anormal de CRH em fadiga crônica.

Estes dados sugerem que o hipocortisolismo encontrado na síndrome de fadiga crônica pode ser secundário a redução no débito da glândula adrenal. Trinta e dois pacientes foram tratados com regime de baixa dose de hidrocortisona em um estudo cruzado duplo-cego, controlado por placebo, com 28 dias em cada tratamento. Eles repetiram o cortisol urinário de 24h, teste de CRH humano, teste de estresse com insulina, após tanta droga ativa como placebo. Observando todos os indivíduos, cortisol urinário de 24h foi maior, após ativo comparado com placebo, porém cortisol as 09:00h e respostas de ACTH e cortisol ao CRH humano e o teste de estresse com insulina não diferiram.

Entretanto, um efeito diferencial foi observado nos pacientes que responderam ao tratamento ativo (definido como redução na fadiga para o nível médio da população ou menor). Neste grupo, houve aumento significativo na resposta de cortisol ao CRH humano, o qual reverteu o bloqueio de resposta previamente observado nestes pacientes. O trabalho conclui que a melhora na fadiga observada em alguns pacientes com síndrome de fadiga crônica com uso de hidrocortisona é acompanhado por reversão da resposta bloqueada do cortisol ao CRH humano. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol. 86, No. 8 3545-3554.

SULFATO DE CONDROITINA E SISTEMA OSTEOARTICULAR

Sulfato de condroitina (CS) está envolvido no metabolismo articular e pode ser usado como agente terapêutico em doenças articulares degenerativas. Para revisar os artigos publicados, descrevendo tanto o metabolismo de glicosaminoglicanos como seu envolvimento na fisiopatologia articular, foi realizada pesquisa no MEDLINE para artigos importantes e revisões de referências citadas. Os resultados sugerem: 1) CS são formados de unidades dissacarídeos, resíduos de galactosamina sulfato na posição 4 ou 6 são encontrados em várias freqüências, dependendo da idade e tipo de tecido.

Ligação da proteína, através de ligações N- ou O-, levam a agregados de monômeros com alto peso molecular. O proteoglicano agregado exibe propriedades viscoelásticas e hidratantes e uma habilidade para interagir com o tecido circunvizinho por alterações elétricas, levando a proteção do tecido cartilaginoso. 2) CS são sintetizados tanto nos condrócitos, como nas células ósseas por ação de glicosiltransferases específicas; seu catabolismo ocorre na matriz e envolve numerosas enzimas lisossômicas (metaloproteinases). 3) CS são inibidores das proteases extracelulares e envolvidos no metabolismo do tecido conectivo.

Em adição aos seus efeitos antiinflamatórios, CS *in vitro* estimula a produção de proteoglicanos por condrócitos. Eles também inibem a produção de citocinas pela cartilagem e induz a apoptose de condrócitos articulares. CS aumenta a viscosidade intrínseca do líquido sinovial; 4) experimentos em artrite *in vivo*, o número e severidade de sintomas articulares diminuir após uso de CS. No osso, CS acelera o processo de mineralização e reparo ósseo. Todos estes dados sugerem que o CS tem papel no metabolismo articular e ósseo por controlar a integridade do tecido cartilaginoso e mineralização óssea. *Semin Arthritis Rheum* 31:58-68.

FERRO E INIBIDORES DA ECA

Tosse seca é o mais comum fator limitante do uso de inibidores da ECA (IECA). A geração de NO, uma substância pró-inflamatória nas células do epitélio bronquial, está aumentada pelos IACE.

Usando trabalho duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, foi testada a hipótese de que suplemento de ferro, um inibidor da NO sintetase, pode reduzir a tosse associada ao uso de IACE. Os indivíduos foram 19 pacientes que desenvolveram tosse induzida por IECA. Após duas semanas de período de observação, eles foram randomizados para uso de dose diária matutina ou de 256mg de sulfato ferroso ou comprimido placebo, por um período de quatro semanas.

Os indivíduos foram requisitados a preencher um "diário de tosse", anotando a severidade, numa escala de zero a quatro. A média dos escores de tosse, na última semana de observação e período de tratamento, foram comparados. As alterações na contagem de células vermelhas e ferro sérico e ferritina entre os dois períodos foram avaliados. Os escores diários médios de tosse durante a observação e tratamento foram 3.07 ± 0.70 e 1.69 ± 1.10 , respectivamente, para o grupo de ferro e 2.57 ± 0.80 e 2.35 ± 1.22 , respectivamente, para o grupo placebo, mostrando uma redução significativa nos escores de tosse com suplemento de ferro, porém não com o placebo. Três indivíduos, no grupo ferro, apresentaram um quase que total desaparecimento da tosse. Não foram observadas alterações significativas nos dados laboratoriais em ambos os grupos. O trabalho conclui que o suplemento de ferro diminui, com sucesso, a tosse induzida por IECA. Este efeito pode ser relacionado à diminuição na geração de NO associada à inibição da NO sintetase no epitélio bronquial. *Hypertension*. 2001;38:166