



## Ginkgo e demência

Os resultados de um novo estudo sugerem que o ginkgo não é eficaz no tratamento de demência leve ou moderada ou falha da memória relacionada à idade, em adultos idosos. Estes achados contrastam com os resultados de trabalhos publicados, recentemente. O estudo foi realizado, num período de 24 semanas, randomizado, duplo-cego em 123 indivíduos idosos, na *Maastricht University*, Holanda, em pacientes com demência leve ou moderada, causada por doença de Alzheimer ou demência vascular ou falha da memória associada com a idade.

Os indivíduos foram randomizados para receber Egb 761, extrato de ginkgo biloba, 240 ou 160 mg, por dia, ou placebo. Após 12 semanas de estudo, o grupo de indivíduos randomizados recebendo ginkgo continuou recebendo ginkgo ou placebo. Na 12ª e 24ª semanas, todos os pacientes foram avaliados, usando testes neuropsicológicos,

os quais avaliaram o trabalho de velocidade, memória digital e aprendizado verbal.

Adicionalmente, os investigadores analisaram cada paciente, clinicamente, observando a presença e severidade de sintomas geriátricos, comportamento depressivo e auto-percepção da morte e estado da memória. Eles também foram analisados, em nível de auto-relato de suas atividades diárias. A análise de intenção-para-tratar não mostrou efeito nas medidas para os participantes que usaram ginkgo (n = 79) comparados com placebo (n = 44).

Além disso, eles disseram que, após 12 semanas, aqueles pacientes que ingeriram ginkgo realizaram uma performance levemente melhor, no que diz respeito ao auto-relato das atividades diárias, porém pioraram levemente, no que diz respeito à auto-percepção da morte em relação ao grupo placebo. Nem dose alta, nem uso prolongado do ginkgo produziu qualquer efeito benéfico comparado com o grupo placebo (*J Am Geriatr Soc* 2000;48:1183-1194).

## Flutamida e hiperandrogenismo

Segundo trabalho realizado na *University of Barcelona*, a terapia com flutamida 250 mg/dia, por 18 meses, pode reduzir hirsutismo e andrógenos circulante, colesterol LDL e triglicerídios em garotas adolescentes não obesas que tem hiperandrogenismo funcional ovariano, associado com puberdade precoce. Segundo o relato, o uso da flutamida 250 mg/dia foi acompanhado por diminuição no escore de hirsutismo, índice de andrógenos livres, testosterona, androstenediona e dehidroepiandrosterona, por um aumento nas concentrações de globulina ligante a hormônio sexual.

O tratamento com flutamida também diminuiu os níveis séricos de triglicérides, colesterol total e colesterol LDL. Os pesquisadores notaram, entretanto, que a flutamida não afeta dois dos maiores fatores de risco cardiovascular: não aumenta os níveis de colesterol HDL ou hiperinsulinemia (*J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3251-3255).

## Atrofia e metaplasia intestinal e H. pylori

Infecção por *H. pylori* é um fator chave na cascata carcinogênica e na gênese do câncer gástrico. Tem sido proposto que, no processo de carcinogênese gástrica, a mucosa gástrica progride por estágios de gastrite ativa crônica, atrofia glandular (GA), metaplasia intestinal (IM) e displasia, após infecção por *H. pylori*, antes de desenvolver adenocarcinoma gástrico. Além disso, inúmeros investigadores têm questionado se o tratamento da infecção por *H. pylori* pode prevenir câncer gástrico (o tratamento não é benéfico, se dado a pacientes com doença avançada nos quais, a despeito disso, a malignidade pode desenvolver).

Enquanto muitos estudos têm demonstrado que a erradicação do *H. pylori* leva a resolução das alterações inflamatórias e redução da proliferação celular na mucosa gástrica, dados com relação aos efeitos da terapia anti-helicobacter no GA e IM tem sido controversos. Será que a erradicação da infecção por *H. pylori* reverte GA e IM em regiões geográficas com alta incidência de câncer gástrico? Sung e cols conduziram um trabalho prospectivo, randomizado, controlado por placebo na *Chinese University of Hong Kong* e no *Beijing Medical University*. Os pacientes infectados com *H. pylori* (n = 587) foram randomizados para tratamento com ou uma semana de curso de omeprazol, amoxicilina e claritromicina (OAC) ou placebo.

Os resultados mostraram que gastrite crônica e aguda diminuem, tanto no antro, quanto no corpo, após erradicação do *H. pylori*, e a atividade da IM diminui, no antro. Biópsias do antro do grupo infectado por *H. pylori* revelaram gastrite aguda mais pronunciada e amostras do corpo mostraram aumento agudo e gastrite crônica e um aumento marginal no GA.

Baseados nas evidências histológicas, gastrites agudas e crônicas foram mais frequentemente reduzidas, após erradicação de *H. pylori* em relação a pacientes infectados por *H. pylori*. Entretanto, estes achados mostram que, um ano após erradicação do *H. pylori*, nem a prevalência nem a progressão do GA e IM foram diferentes da inicial. Uma conclusão destes achados é que um período de um ano de acompanhamento é insuficiente para se observar regeneração glandular detectável (mecanismo de mensuração da reversão da atrofia).

Os autores concluem que a cura da infecção por *H. pylori* pode providenciar pequeno benefício na progressão da doença, e que o período de acompanhamento de 3-5 anos pode ser necessário para confirmar qualquer suposto benefício da terapia, a longo prazo (*Gastroenterology*. 2000;119:7-14).



## Paroxetina e plaquetas

Alterações na reatividade de plaquetas têm sido previamente propostas como forma de aumentar a vulnerabilidade de pacientes com depressão à doença coronariana (IHD). Para confirmar ou não estes dados, foi realizado um estudo, medindo a reatividade plaquetária em pacientes com depressão maior, após tratamento com antidepressivos. Pacientes diagnosticados com depressão maior DSM-IV ( $n = 15$ ), com idade média de 37.7 anos, e 12 pacientes normais foram recrutados no estudo.

Nenhum dos grupos controle ou deprimidos tinham qualquer evidência de IHD. Dez de 15 pacientes que eram depressivos tinham um ou mais fatores de riscos tradicionais para IHD. A ativação plaquetária *in vivo*, secreção e agregação em resposta a dose dos controles e pacientes foram medidos, após período noturno de descanso sob condições basais, e, após leve exercício. Após seis semanas de tratamento aberto com a paroxetina (20 mg/dia), os pacientes com depressão foram readmitidos e os procedimentos de admissão do primeiro *General Clinical Research Center* foram repetidos.

Em comparação com o grupo controle, o grupo deprimido exibiu maior atividade pró-coagulante, detectado por aumento da ligação das plaquetas a anticorpos monoclonais e aumento da concentração plasmática de fator plaquetário quatro sob condições basais. Após tratamento com paroxetina, os pacientes com depressão exibiram redução significativa em todos os três parâmetros.

A normalização da ativação plaquetária está associada ao tratamento de paroxetina em pacientes com depressão. Como o desígnio do estudo não seguiu a determinação se o efeito da paroxetina na função plaquetária é causada por efeito direto da droga ou placebo ou, alternativamente, devido a melhora da depressão. Estudos posteriores contendo placebo e tratamento psicoterápico podem auxiliar a resolver esta dúvida (*Arch Gen Psychiatry*. 2000).

## Perfil antioxidante e AVC

Estudos experimentais fornecem evidências de uma associação entre AVC isquêmico e aumento do estresse oxidativo. Porém, dados em humanos ainda são limitados e controversos. Foi realizado um estudo para investigar o curso do AVC isquêmico e antioxidantes plasmáticos. Antioxidantes plasmáticos, incluindo hidrossolúveis (vitamina C e ácido úrico) e lipossolúveis (vitaminas A e E), bem como atividades das enzimas antioxidantes no plasma (superóxido dismutase [SOD] e glutatona peroxidase) e em eritrócitos (SOD) foram medidos por cromatografia líquida de alta performance (vitaminas antioxidantes) e por espectrofotometria (enzimas antioxidantes) em 38 indivíduos (25 homens e 13 mulheres) com idade média de  $77.2 \pm 7.9$  anos com AVC isquêmico agudo recente ( $< 24$ h) na admissão, após 6 e 24 horas, e nos dias 3,5 e 7.

Níveis de antioxidantes nos pacientes na admissão foram comparados com os obtidos em controles comparativos. Os níveis médios de antioxidantes e atividades antioxidantes nos pacientes na admissão foram menores que nos controles e mostraram aumento gradual com o tempo. Pacientes com piora precoce (morte ou declínio funcional) tiveram maior níveis plasmáticos de vitamina A e ácido úrico e menores níveis de vitamina C e atividade da SOD eritrocitária que aqueles que permaneceram funcionalmente estáveis. Os resultados sugerem que a maioria dos antioxidantes são reduzidos, imediatamente após o AVC isquêmico agudo, possivelmente em consequência do estresse oxidativo. Um perfil antioxidante específico está associado à evolução do paciente (*Stroke*. 2000;31:2295).

## Interleucina 10 em lupus

Várias linhas de evidência sugerem um importante papel da interleucina (IL)-10 na patogênese do lúpus eritematoso sistêmico (SLE). Pacientes com SLE produzem mais IL-10 e os níveis de IL-10 se correlacionam com a severidade da doença. Ratos SCID infundidos com células sanguíneas de pacientes com SLE produzem anticorpos anti DNA, a produção deste anticorpo, que é característico do SLE, está inalterado pelo tratamento do rato com anti IL-6, porém é quase que completamente abolido por tratamento anti-IL-10. IL-10 geralmente inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias em células mononucleares e também inibe a ativação de células T.

Estas propriedades são consistentes com a falha observada na imunidade celular que frequentemente é observada em pacientes com SLE. Lorrente e Cols realizaram um estudo piloto para determinar o efeito da terapia anti-

IL-10 no curso clínico de SLE. O estudo incluiu seis pacientes com SLE dependente de corticóides. Um anticorpo anti-IL-10 monoclonal de murino que neutraliza a IL-10 humana foi administrada via endovenosa na dose de 20mg/dia por 21 dias.

A terapia foi cancelada em um paciente que desenvolveu calafrios, durante a infusão com anticorpo no dia 16. Nenhum evento adverso sério foi atribuído ao tratamento. A razão anti-IL-10 para IL-10 no plasma excedeu 5000:1 em todos os pacientes, medido nos dias 9-11. O escore de atividade da doença diminuiu significativamente em todos os pacientes, durante o tratamento. A dose diária média de prednisona diminuiu significativamente, de aproximadamente 28mg ao dia no início para 24mg ao dia no primeiro mês, 21mg ao dia, no segundo mês, e 10mg ao dia, no sexto mês. Os achados suportam a hipótese de que o uso de antagonistas de IL-10 são úteis no tratamento de SLE e outras doenças autoimunes (*Arthritis Rheum* 43:1790, 2000).



## Troglitazona e hepatite

Um caso fatal de hepatite fulminante, aparentemente causado pelo agente sensibilizante à insulina troglitazona, é relatado no "Journal of Diabetes" and "Its Complications" por médicos americanos. Médicos do *UMDNJ-New Jersey Medical School* relatam que um paciente do sexo masculino, com 71 anos de idade, foi tratado com troglitazona por dez meses. Dois meses após iniciar a terapia, testes de função hepática estavam normais e testes posteriores não foram realizados.

O paciente desenvolveu distensão abdominal, icterícia e edema, e a terapia com troglitazona foi cancelada. Ele continuou o tratamento com glipizida, espironolactona, furosemida e simvastatina. Após admissão, o paciente estava icterício com alteração do estado mental. De acordo com o relato, ele subsequentemente desenvolveu rash eritematoso generalizado, síndrome hepatorenal, encefalopatia hepática e falência respiratória. O paciente morreu, 11 meses após o tratamento com troglitazona ser iniciado. A autópsia do fígado mostrou necrose hepática sub-massiva e colapso com colestase moderada e focos de hemorragia.

Não havia evidência de hepatite crônica ou cirrose. Os investigadores também documentaram edema e congestão pulmonar bilateral, pneumonia focal aguda no pulmão esquerdo, necrose tubular aguda dos rins e alterações na pele consistente com reações medicamentosas (*J Diabetes Complications* 2000;14:175-177).

## Sinvastatina e lovastatina

Os autores do estudo descrevem a conversão de sinvastatina em baixas doses para lovastatina no *Veterans Affairs Medical Center*. O suporte para a conversão foi baseada na evidência de que agentes têm potencial similar na diminuição do colesterol e perfil de efeitos adversos. A economia com a mudança para uso da lovastatina foi o principal motivo.

O comitê de uso de medicamentos e serviço de endocrinologia aprovaram a conversão de sinvastatina 5 mg/dia e 10mg/dia para lovastatina 10 mg/dia e 20 mg/dia, respectivamente. Um estudo prospectivo foi iniciado para medir os efeitos da conversão no colesterol total (TC), colesterol HDL (HDL-C), colesterol LDL (LDL-C) e triglicerídeos. Os pacientes estudados foram escolhidos por um farmacêutico clínico.

Os pacientes convertidos para lovastatina tiveram painel de lipídeos de jejum, AST e ALT, medidos três meses após a conversão. Um total de 210 pacientes foram convertidos para lovastatina. Destes pacientes, somente 96 preencheram os critérios de inclusão para análise de eficácia terapêutica. As razões para exclusão incluíram falha no retorno para acompanhamento, desvio de protocolo, alteração na dose de lovastatina, cancelamento da medicação, não aderência, adição de outro agente hipolipemiante e efeitos adversos.

De 96 pacientes incluídos na análise, 51 receberam 10mg de lovastatina e 45 receberam 20mg. Não houve alterações significativas no perfil lipídico e testes de função hepática em qualquer dos grupos. Mais da metade dos pacientes não atingiram sua ótima diminuição no LDL-C, no momento da conversão. Num segundo acompanhamento, metade destes pacientes atingiram o nível ótimo de LDL-C. Os autores concluem que a conversão de sinvastatina para lovastatina é segura e eficaz (*Am J Health-Syst Pharm.* 2000;57:1703-1708).

## Alho e câncer

Pesquisadores da *University of North Carolina* realizaram um estudo de revisão de todas as literaturas existentes sobre o efeito do consumo de alho e risco de câncer em humanos. Eles concluíram que pacientes que ingerem até três gramas de alho (quase um dente), cinco vezes ou mais por semana, têm 50% de redução no risco de câncer

de estômago e 30% no câncer de cólon, comparados com pacientes que ingerem pouco ou nenhum alho. Consumir alho cozido ou cru regularmente pode proteger contra o câncer, dizem os autores. Comam mais alho! Não tem efeitos colaterais, exceto o odor desagradável. Na meta-análise, os pesquisadores combinaram dados de mais de 22 trabalhos humanos importantes relacionando o alho e o câncer ao redor do mundo.

## Ascorbato e AVC

Evidências epidemiológicas sugerem que a vitamina C pode diminuir o risco de AVC. Foi realizado um trabalho na comunidade rural japonesa, com 880 homens e 1241 mulheres com idade de 40 anos ou mais, que inicialmente não apresentavam AVC, examinados, em 1977, e acompanhados, até 1997. O exame inicial incluiu a medida da concentração sérica de vitamina C. A incidência de AVC foi determinada por acompanhamento anual e registro.

Durante 20 anos de observação, 196 incidentes de AVC, incluindo 109 infartos cerebrais e 54 AVCs hemorrágicos, foram documentados. Forte associação inversa

entre vitamina C sérica e todos os AVCs foi observada (incidência ajustada para idade e sexo foi de 0.93, 0.72 e 0.59, respectivamente para segundo, terceiro e quarto níveis em relação ao primeiro), infarto cerebral (0.71, 0.59 e 0.52) e AVC hemorrágico (0.89, 0.75 e 0.45).

Ajustes adicionais para pressão sangüínea, colesterol total, índice de massa corpórea, atividade física, fumantes, ingestão de álcool, medicamento anti-hipertensivo, fibrilação atrial e história de doença cardíaca isquêmica não atenuou esta associação. O trabalho conclui que a concentração sérica de vitamina C foi inversamente relacionada a incidência subsequente de AVC. Esta relação foi significativa tanto para infarto cerebral quanto AVC hemorrágico (*Stroke*.2000;31:2287).





## Flavonóides, carotenóides, vitaminas C e E e AVC

Antioxidantes podem proteger contra aterosclerose e então prevenir a doença cerebrovascular. Estudo consistiu de 26.593 homens fumantes com idade entre 50 a 69 anos, sem história de AVC. Eles participaram do *Alpha-tocopherol, Beta-carotene Cancer Prevention (ATBC)*, na Finlândia. Os homens completaram o questionário de validação da dieta no início. A incidência de casos foi identificada por registro nacional. Durante acompanhamento de 6.1 anos, 736 infartos cerebrais, 83 hemorragias sub-araquínóides e 95

hemorragias intracerebrais foram registradas. Nem flavonóides na dieta nem vitamina E estavam associadas com risco de AVC.

A ingestão diária de b-caroteno foi inversamente associada ao risco de infarto cerebral. Lúteína mais zeaxantina com risco de hemorragia sub-araquínóide e licopeno com risco de infarto cerebral e hemorragia intracerebral. A ingestão de vitamina C foi inversamente associada ao

risco de hemorragia intracerebral. Após comparação simultânea de antioxidantes, permaneceu uma associação significativa somente entre ingestão de b-caroteno e risco para infarto cerebral. O trabalho conclui que a ingestão de b-caroteno foi inversamente associada a risco de infarto cerebral. Nenhuma associação foi detectada com outros antioxidantes da dieta e risco de AVC (*Stroke.2000;31:2301*).

## Fosamax para homens

A FDA aprovou o uso do fosamax 10 mg (alendronato sódico) para tratamento de osteoporose no homem. O fosamax é o primeiro agente para osteoporose a ser aprovado pelo FDA para uso nesta população. Nos EUA, cerca de 2 milhões de homens - 20% da população paciente com osteoporose - tem a doença e outros 13 milhões de homens estão em risco de desenvolvê-la. A droga também está disponível nas doses de 5 mg e 40 mg.

## Ervas e câncer de próstata

Um relato publicado no número de outubro do "Journal of Urology" fornece mais evidências de que o PC-SPES, um produto fitoterápico contendo oito diferentes ervas, é ativo contra câncer de próstata. Em estudo de eficácia envolvendo 69 pacientes com câncer de próstata, os pesquisadores concluíram que a grande maioria experimentou uma diminuição do PSA sérico, tomando três cápsulas de 320mg de PC-SPES, diariamente.

Após dois, seis e 12 meses de tratamento, 82%, 78% e 88% dos pacientes tinham diminuição no nível de PSA, respectivamente. De 22 pacientes que receberam PC-SPES para câncer de próstata refratário a terapia hormonal, o PSA sérico diminuiu em 90%, após dois meses de acompanhamento, e permaneceu baixo, após seis meses, em 74% dos pacientes.

Segundo os pesquisadores, o PC-SPES reduziu significativamente o nível do PSA em pacientes que não tinham recebido terapia prévia, bem como naqueles tratados com radioterapia, crioterapia, prostatectomia radical e/ou terapia hormonal. Os efeitos colaterais foram comparáveis ao tratamento com estrógeno, segundo relato dos autores (*J Urol 2000;164:1229-1234*).

## Aspirina revestida e sangramento

Segundo estudo realizado na Dinamarca, o uso de aspirina em baixa dose pode aumentar em três vezes o risco de sangramento nas áreas superiores do aparelho gastrointestinal, requerendo internação hospitalar, e a aspirina de liberação entérica não diminui este risco. Os pesquisadores da *Aarhus University* identificaram 27.694 indivíduos que usavam regularmente 100 mg ou 150 mg de aspirina, entre 1991 e 1995. De 2.475 hospitalizações de primeira vez para sangramento no GI superior nesta região, durante este período, 12% envolviam usuários de aspirina em baixa dose.

Os investigadores publicaram, no número de setembro do "American Journal of Gastroenterology", que a incidência padrão desta frequência, calculada com base na razão observada para o número esperado de sangramento no GI superior, que foi de 3.1 casos para todos os usuários de aspirina em baixa dose. A razão aumenta para 5.6, quando a aspirina em baixa dose foi combinada com drogas anti-inflamatórias não esteroidais (NSAIDs).

Quando a aspirina foi combinada com drogas não NSAIDs, a razão foi 4.7. O risco foi similar para comprimidos de 100mg e 150 mg e para comprimidos protegidos e não protegidos. O risco permaneceu elevado, com a incidência padronizada na média de 1.8, durante o ano após cancelamento do tratamento com aspirina (*Am J Gastroenterol 2000;95:2218-2224*).