

Hiperhomocisteinemia e pressão

O nível aumentado de homocisteína está associado ao início precoce da doença da artéria coronária, porém o mecanismo vascular subjacente e a extensão na qual a homocisteína (hcy) afeta a resposta vasodilatadora da artéria (especialmente o mediado pelo óxido nítrico) não está claro. Este trabalho duplo-cego, controlado por placebo, cruzado em 14 indivíduos saudáveis do sexo masculino, avaliou o efeito de uma dose oral única de metionina 15 g (para induzir hiperhomocisteinemia aguda) na resposta vasodilatadora microvascular cutânea a uma administração de acetilcolina por iontoforese (ACh) e nitroprussiato de sódio (SNP), usando fluximetria laser doppler (LDF), e os efeitos nos níveis do fator de von Willibrand (vWF) e hemodinâmica sistêmica.

A administração de metionina produziu um aumento de três vezes na hcy do plasma, em 8h, o qual foi acompanhado por uma elevação significativa na pressão de pulso (53 vs 49 mmHg, $P < 0.05$), mas não alterou a frequência cardíaca. Hiperhomocisteinemia aguda não teve efeito significativo no aumento da curva dose-resposta do vasodilatador ACh e SNP, ou níveis circulantes de vWF. O estudo presente mostra que a hiperhomocisteinemia aguda aumenta a pressão de pulso, mas não tem efeito na vasodilatação microvascular endotélio dependente. *British Journal of Clinical Pharmacology* 52 (3), 327-332.

Raloxifeno e circulação pós-menopausa

Pensa-se que o endotélio tem papel importante na gênese da aterosclerose, e várias linhas de evidências sugerem que o efeito de uma intervenção na função endotelial pode prever seu envolvimento na progressão de doença coronária e frequência de eventos cardiovasculares. Estrógenos têm efeito direto na parede da artéria, indicando que o endotélio vascular pode ter um papel chave nos efeitos protetores cardiovasculares da terapia de reposição hormonal (TRH). Raloxifeno relaxa as artérias coronárias *in vitro* por mecanismo dependente de receptor de estrógeno e de NO, sugerindo que este modulador seletivo de receptor de estrógeno pode ter efeitos benéficos na função endotelial.

Este estudo comparou os efeitos de TRH e raloxifeno nos produtos NO, nível plasmático de endotelina 1, e vasodilatação, dependendo do endotélio em mulheres pós-menopausa. Mulheres pós-menopausa saudáveis ($n = 90$) foram arroladas em estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo de seis meses. As mulheres foram classificadas aleatoriamente para receber TRH contínuo (1 mg de 17 β -estradiol, combinado com 0.5 mg de acetato de noretisterona), raloxifeno (60 mg/dia), ou placebo por seis meses. Fluxo da artéria braquial mediado pela vasodilatação dependente do endotélio, concentrações de NO no plasma e níveis de endotelina 1 foram medidos, no início, e após seis meses de terapia.

O nível médio basal de produtos do NO foi 26.5 ± 10.7 $\mu\text{mol/L}$ e aumentou para 36.3 ± 11.4 $\mu\text{mol/L}$, após seis meses de tratamento com raloxifeno. O nível médio basal da endotelina no plasma foi 17.3 ± 8.9 pg/mL e diminuiu para 11.5 ± 2.1 pg/mL após seis meses de tratamento com o modulador seletivo de receptor de estrógeno. O nível médio basal da razão de NO (produtos metabólicos) para endotelina também estava diminuído significativamente, no final do tratamento com raloxifeno.

Mulheres pós-menopausa tratadas com TRH tiveram alterações similares nos nitritos/nitratos do plasma e endotelina 1 bem como a razão de NO para endotelina 1. Em contraste, estes marcadores da função endotelial não alteraram nas mulheres tratadas com placebo. O fluxo da artéria braquial mediado pela vasodilatação dependente do endotélio foi $8.3 \pm 2.1\%$ no início e aumentou para $12.3 \pm 2.1\%$, após seis meses de tratamento com raloxifeno. TRH também causou um aumento similar e significativo no fluxo mediado pela vasodilatação endotélio-dependente.

Nenhuma alteração no fluxo mediado pela vasodilatação foi observada nos participantes tratados com placebo. Nós concluímos que a terapia com raloxifeno e TRH influenciam a função endotelial e melhoram o fluxo mediado pela vasodilatação endotélio-dependente em extensão comparáveis, em mulheres pós-menopausa saudáveis, após seis meses de período de tratamento. Entretanto, posteriores investigações são necessárias para aumentar nosso entendimento do mecanismo de efeito do raloxifeno na função vascular e para determinar se este efeito na função endotelial pode contribuir para redução na morbidade e mortalidade cardiovascular. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2001;21:1512.

Antibiótico e dor de garganta

A maioria das dores de garganta é devida a infecções virais no trato respiratório superior. Streptococci hemolítico A (GABHS), a única causa comum de dor de garganta que requer antibiótico, é obtido em culturas de 5% a 17% de adultos com a doença. A frequência para uso de antibióticos para faringite tem excedido a prevalência de GABHS, porém pouco é conhecido a respeito das classes de antibióticos usados. Somente a penicilina e a eritromicina são recomendados como antibióticos de primeira linha para GABHS. Para mensurar a tendência de uso de antibióticos para adultos com dor de garganta e para determinar fatores de uso de condenação de uso de antibióticos, análise retrospectiva de 2.244 visitas a médicos de serviço primário em consultório no *National Ambulatory Medical Care Survey*, de 1989 a 1999, por adultos com dor de garganta, foi realizada, usando medidas principais de resultados tratamento com antibióticos recomendados e não-recomendados, extrapolados da frequência anual dos EUA.

Foram estimadas cerca de 6.7 milhões de consultas anuais, nos EUA, por adultos com dor de garganta, entre 1989 e 1999. Antibióticos foram usados em 73% (95% de IC) das visitas. Pacientes tratados com antibióticos usando antibióticos não recomendados foram 68% das consultas. De 1989 a 1999, houve uma diminuição significativa no uso de penicilina e eritromicina e um aumento de antibióticos não recomendados, especialmente macrolídeos e fluoroquinolonas de largo espectro. O trabalho conclui que mais da metade dos adultos é tratada com antibióticos para dor de garganta. O uso de antibióticos não recomendados, mais caros e de largo espectro, é frequente. *JAMA*. 2001;286:1181-1186.

Homocisteína e apnéia

Apnéia do sono obstrutiva (OSA) está associada à morbidade e mortalidade cardiovascular. Os níveis plasmáticos de homocisteína também estão associados a morbidade e mortalidade cardiovascular. Foram investigados a homocisteína e fatores convencionais de risco cardiovascular em pacientes OSA com e sem morbidade cardiovascular em comparação com controles normais e pacientes doença cardíaca isquêmica (IHD) sem OSA.

Níveis de homocisteína, colesterol LDL, HDL, triglicerídios, creatinina, vitaminas B12 e B6, ácido fólico foram determinados em 345 participantes após

jejum noturno. Estes incluíram pacientes OSA com IHD (n = 49), com hipertensão (n = 61) ou sem qualquer doença cardiovascular (n = 127). Dois grupos controles foram empregados: pacientes IHD sem ou com apnéia do sono (n = 35) e controles saudáveis (n = 73). Após ajuste para idade, índice de massa corpórea, creatinina, existência de diabetes mellitus, pacientes OSA com IHD tiveram nível significativamente maior de homocisteína (14.6 ± 6.77 μmol/L) que todos os outros grupos, incluindo o de pacientes com somente IHD.

Pacientes hipertensos OSA tiveram nível de homocisteína comparáveis

aos pacientes com IHD (11.80 ± 5.28 μmol/L e 11.92 ± 5.7 μmol/L, respectivamente), enquanto pacientes com apenas OSA tiveram níveis comparáveis aos de controles normais (9.85 ± 2.99 μmol/L e 9.78 ± 3.49 μmol/L, respectivamente). Nenhuma diferença em fatores de risco convencionais e níveis de vitaminas foi encontrada entre os grupos. O trabalho conclui que pacientes com OSA e IHD têm nível elevado de homocisteína. Sugere-se que estes resultados possam ser explicados pela disfunção endotelial combinada com excesso de formação de radicais livres nos pacientes com OSA. *Chest. 2001;120:900-908.*



Herpes labial — tratamento tópico

Existem, hoje, três novos tratamentos tópicos para herpes labial aprovados pelo FDA (penciclovir creme, n-docosanol creme e o aciclovir creme). A eficácia relativa destes produtos é desconhecida. Para comparar a eficácia entre os produtos, foi usado um modelo de herpes simplex vírus tipo 1 (HSC-1). As costas de porcos da Índia foram infectadas com HSV-1, usando-se seringa. Tratamentos ativos e veículos controles correspondentes foram aplicados por dois a cinco dias, iniciados 24 horas após a inoculação. Depois de completar o trabalho, os animais foram mortos e a severidade da infecção avaliada no número de lesões, a área total lesionada e o título do vírus nas lesões.

O creme com penciclovir reduziu, de forma modesta, o número de lesões (19%), área (38%) e título do vírus (88%) comparado com o veículo controle, e cada destas diferenças foi significativamente maior que as reduções obtidas com aciclovir (0%, 21% e 75% respectivamente). O creme com aciclovir apresentou efeito menor (4%, 28% e 77%) que o creme com penciclovir, e esta diferença foi confirmada em comparações posteriores. Dois experimentos com n-docosanol creme falharam em mostrar diferenças estatisticamente significativas em qualquer parâmetro. Neste modelo, a eficácia do penciclovir creme foi maior que do aciclovir creme, aciclovir creme foi maior ou igual ao aciclovir pomada, e aciclovir pomada foi melhor que o creme com n-docosanol. *Arch Dermatol. 2001;137:1153-1158.*

Gliceril trinitrato e fissura anal

Estudos recentes tem esclarecido o papel do aumento da pressão no esfíncter anal interno e diminuição do fluxo anodermal na patogênese de fissura anal crônica. A duração do efeito do gliceril trinitrato pomada 0.2% no fluxo anodermal, em áreas normais e na fissura, foram investigados em pacientes com fissuras anais crônicas. Seis pacientes com fissura anal crônica a linha média posterior participaram deste estudo. O fluxo sanguíneo foi medido, usando-se fluxometria laser doppler anodermal antes e imediatamente após aplicação de GTN tópico 0,2% e subsequentes leituras foram realizadas 5, 15, 30, 45 e 60 minutos, em todos os quatro quadrantes.

O fluxo anodermal médio na região da fissura foi significativamente menor que o fluxo sanguíneo médio no restante da região, antes da pomada de GTN 0,2% ser aplicada (228.7 ± 61.8

unidades de fluxo vs 439.3 ± 25.5 unidades de fluxo, respectivamente; P < 0.05). Imediatamente após a aplicação de GTN 0,2%, houve um aumento significativo no fluxo anodermal na região da fissura anal (457.8 ± 56.5 unidades de fluxo; P < 0.05) comparado ao restante da região (457.4 ± 30.8 unidades de fluxo). Este aumento foi mais acentuado cinco minutos pós-GTN na área da fissura (474.6 ± 41.1 unidades de fluxo) e o fluxo sanguíneo na região da fissura foram consistentemente acima do restante da região, por mais de 60 minutos.

Existe uma clara redução do fluxo sanguíneo na região da fissura anal, comparado ao restante da área. A aplicação tópica de gliceril trinitrato mostra melhora significativa do fluxo sanguíneo na área da fissura na primeira hora. Isto pode, portanto, auxiliar a melhora da fissura anal crônica. *ANZ Journal of Surgery 71 (9), 548-550.*

Isoflavonas do red clover

Este estudo foi realizado para avaliar os efeitos de várias doses de fitoestrógenos no metabolismo lipídico e ósseo em mulheres pós-menopausa. Uma nova preparação com isoflavonas do red clover (rimistil) contendo genisteína, daidzeína, formononetina e biochanina foi administrado a 46 mulheres pós-menopausa em protocolo duplo-cego, após fase blindada com placebo e seguido por fase de lavagem. Pacientes foram randomizados para receber ou 28.5 mg, 57 mg ou 85.5 mg de fitoestrógenos, ao dia, por seis meses. Aos esse período, o nível sérico de colesterol HDL tinha aumentado significativamente de 15.7-28.6% com diferentes doses. (p = 0.007, p = 0.002, p = 0.027), apesar da magnitude da resposta ser independente da dose usada.

O nível sérico de apolipoproteína B diminuiu significativamente de 11.5-17.0% com diferentes doses (p = 0.005, p = 0.043, p = 0.007) e a magnitude da resposta foi independente da dose usada. A densidade mineral óssea do rádio proximal e ulna aumentou significativamente em 4.1%, durante os seis meses, com 57mg/dia (p = 0.002) e em 3.0% com 85.5 mg/dia (p = 0.023) de isoflavonas. A resposta com 28.5 mg/dia de isoflavonas não foi significativa. Não houve aumento na espessura do endométrio em qualquer dose de isoflavonas usadas. Estes resultados mostram que a administração de uma combinação de isoflavonas extraídas do red clover foi associada a um aumento significativo no colesterol HDL e uma queda significativa na apolipoproteína B, e um aumento significativo no osso cortical do rádio proximal e ulna, após seis meses de tratamento. *Menopause, 2001 Jul-Aug; 8(4):259-65.*

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.

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 entre 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.

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.

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 SBP, 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.

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.