

*Ginecologia*

## EFEITOS DOS ESTROGÊNIOS SOBRE A COGNIÇÃO, O HUMOR E AS DOENÇAS CEREBRAIS DEGENERATIVAS

Os últimos 20 anos foram marcados pelo expressivo avanço no conhecimento da neurofisiologia, principalmente no que tange ao impacto dos esteróides sexuais sobre o SNC. Nessa linha de pesquisa, recentemente a literatura revela estudos que avaliaram as repercussões das alterações hormonais no climatério, bem como o papel da terapêutica de reposição hormonal sobre a saúde mental, incluindo o humor, a memória, a intelectualidade e outros.

As funções cerebrais são complexas e ainda não estão totalmente entendidas. Os estrogênios atuam em várias áreas cerebrais, a depender da densidade dos receptores *a* e *b*, redundando em importantes ações fisiológicas.

O trabalho publicado por Shepherd (2001), avaliou criticamente a literatura referente ao impacto dos estrogênios sobre as funções cerebrais, pontuando que tal ação é mediada por receptores localizados nos neurônios e, provavelmente, na membrana neuronal.

Assim, o estrogênio exerce ações neuroprotetora, neurotrófica, de proteção contra o estresse oxidativo, contra a hipoglicemia e contra o dano causado pela proteína amiloide; também estimula a produção de fatores de crescimento neural, aumenta a concentração e número de receptores dos

neurotransmissores (serotonina, dopamina e norepinefrina), além de melhorar a perfusão cerebral (efeito vasodilatador similar ao que ocorre nas artérias coronárias) e de exercer importante ação antiinflamatória.

A autora enfatiza que as ondas de calor, clássico sintoma climatérico, pode redundar em danos neuronais; relata, ainda, que durante os fogachos ocorre significativa redução no fluxo sanguíneo cerebral, mais evidente no hipocampo, e que o mesmo é restaurado após o uso de estrogênios.

A deficiência estrogênica promove danos na função cognitiva e, por reduzir a velocidade do processamento cerebral, induz à instalação de distúrbios do humor; a reposição de estrogênios ativa áreas cerebrais envolvidas na memória verbal e não-verbal e promove benefícios sobre a estabilidade postural.

### Comentário

*As perturbações da saúde mental constituem sério problema que resultam em graves consequências médicas, sociais e para a Saúde Pública; acometem mais comumente as mulheres.*

*Embora em fase inicial as pesquisas demonstrem que a interferência do estrogênio sobre a neurofisiologia são deveras entusiasmantes, pois permitirão compreender melhor os distúrbios relacionados à cognição e ao humor.*

*Ao atuar sobre a estabilidade postural, o estrogênio pode reduzir o número de quedas em mulheres climatéricas, reduzindo dessa forma o risco de fraturas osteoporóticas.*

*Apesar do estudo demonstrar expressivo benefício dos estrogênios sobre a fisiologia cerebral, é prudente comentar que somente estudos controlados com placebo, randomizados e envolvendo um maior número de participantes poderão incluir o estrogênio como importante fármaco de*

*ação sobre a cognição e o humor.*

JOSÉ MENDES ALDRIGHI  
ANDRÉA LARISSA RIBEIRO PIRES

### Referência

Shepherd JE. Effects of Estrogen on Cognition, Mood, and Degenerative Brain Diseases. *J Am Pharm Assoc* 2001;41(2):221-228.

*Clínica Cirúrgica*

## RESULTADOS DA CIRURGIA DO ADENOCARCIONOMA DA CÁRDIA

Nos países do ocidente, o adenocarcinoma da cárdia mostra rápida taxa de crescimento, acima da maioria dos tumores digestivos. Neste trabalho analisaram-se os tipos de operação, sua morbidade e mortalidade em pacientes operados rotineiramente.

Em cinco províncias suecas entre fevereiro 1989 e Janeiro 1995 foram analisados 100 doentes. O tumor foi extirpado em 57% dos doentes (36% mulheres e 46% homens), todavia a operação somente foi considerada curativa em 46/100.

Em 54 doentes realizou-se gastrectomia total e proximal em 44.

Os autores relataram complicações pós-operatórias em 39% dos doentes e 16% morreram no pós-operatório. Neste grupo estavam os doentes acima de 69 anos.

Concluíram os autores que o tratamento cirúrgico do carcinoma da cárdia mantém ainda hoje substancial taxa de morbidade e mortalidade e não parece ter havido pro-

gresso nos seus resultados desde 1960.

### Comentário

*Talvez por pertencermos a um serviço de referência (embora não contarmos com serviço estatístico nacional adequado que forneça dados para comparar), o número de doentes com câncer da cárdia também está aumentando.*

*Nos últimos 774 doentes com câncer gástrico internados, dos quais 669 operados, a taxa de extirpabilidade foi 70%. Para os casos de câncer da cárdia (19,4% do total), o índice de complicações foi 21,4% e a letalidade 8,6%.*

*Não concordamos com o artigo que sugere não haver diferença nos resultados do tratamento cirúrgico desde 1960. Entre nós, com a adequação do pré-operatório, utilização de sutura mecânica e rigorosa reposição nutricional, os resultados melhoraram sensivelmente.*

**CARLOS ALBERTO MALHEIROS  
FRANCISCO CESAR MARTINS RODRIGUES  
FARES RAHAL**

Referência

World J. Surgery 2000; 24:473-6

### *Economia da Saúde*

## INFORMAÇÃO EM SAÚDE

Um interessante artigo do professor Peter A. Singer, da Universidade de Toronto, foi publicado recentemente pelo British Medical Journal. Propõe a criação de uma Aliança Global para Informação em Saúde (AGIS), parceria estabelecida entre publicações médicas e científicas, que reuniria publicações como o *British Medical Journal* e

outras que divulgam o conhecimento gerado nos centros de pesquisa dos países de alta renda, incluindo bibliotecas eletrônicas.

O critério da AGIS: informação em saúde deve ser considerada como um bem internacional de domínio público.

Conforme enfatizado no Relatório de Desenvolvimento Mundial, de 1999, do Banco Mundial:

- Conhecimento é crucial para o desenvolvimento. Informação sobre saúde é uma forma de conhecimento cujos dividendos sociais excedem, em muito, o lucro privado de quem a gerou; portanto,

- A ação pública (inclusive parcerias como a AGIS) torna-se necessária para que as informações sobre saúde beneficiem plenamente todos os membros da sociedade.

A visão de que informação sobre saúde é um bem público, não é universalmente aceita, haja vista a forma como muitas publicações protegem direitos autorais nos artigos que publicam. Não obstante, as publicações que fariam parte da AGIS contribuiriam com seu conteúdo, sem qualquer cobrança, porque a participação nessa rede traz benefícios, como, por exemplo, posicionar a publicação como global.

### Comentário

*O autor reflete uma das tendências observadas em nível mundial: a de que o conhecimento das inovações em saúde traz benefícios sociais que em muito excedem o lucro privado de quem as gerou. Conclui o Prof. Singer que embora a AGIS não exista, deveria. A proposta, com a qual compartilho, provocará, sem dúvidas, debates por parte dos leitores desta Revista.*

**ANTONIO CARLOS COELHO CAMPINO**

Referência

British M. Journal 2001; 673-4

### *Obstetria*

## ESTRESSE E PRÉ-ECLAMPSIA

Estudos epidemiológicos revelam risco relativo aumentado para pré-eclampsia em gestantes submetidas ao estresse intenso. A etiologia e a exata fisiopatologia da pré-eclampsia ainda são desconhecidas, tornando difícil a contestação desse achado epidemiológico. Pelo contrário, a possibilidade do estresse estar envolvido com a etiologia e fisiopatologia da pré-eclampsia é corroborado pelas principais hipóteses fisiopatológicas da pré-eclampsia de lesão endotelial, doença hiperdinâmica e maior atividade simpática. Os fatores de risco para pré-eclampsia também envolvem situações de mais estresse, tais como: primeira gestação, hipertensão arterial crônica, raça negra. Situações consideradas antiestressantes, como o tabagismo, a atividade física de lazer no primeiro trimestre também reduzem a incidência da doença. Além disso, estudos com estresse em animais mostram similaridades com a pré-eclampsia. Estresse induzido pelo frio em animais prenhes sob assoalho 0° C induzem hipertensão, proteinúria, hiperatividade simpática e alterações histológica e placentárias semelhantes a pré-eclampsia. Também o estresse induzido pelo ruído, superpopulação e imobilização determinam menor liberação de fator relaxante derivado do endotélio, hipertensão arterial, proteinúria e crescimento intrauterino retardado. Esses dados adicionam mais uma hipótese fisiopatológica, entre tantas existentes na pré-eclampsia, uma doença enigmática, quiçá, devido ao seu caráter multifatorial. Além disso, observa-se

que nem sempre os estímulos predisponentes à doença irão necessariamente provocá-la. O estresse apresenta essas mesmas características, ou seja é multifatorial e o mesmo estímulo vai gerar diferentes repercussões em função das características individuais.

#### **Comentário**

*Essas evidências reforçam a necessidade de uma reflexão, pelo casal, sobre o melhor momento para o planejamento da gravidez incluindo, por pertinência neste contexto, esclarecimentos através de discussões e de debates sobre o tema, enfatizando as repercussões sobre o parto e o puerpério, principalmente para as primigestas. Diante disso, torna-se imprescindível a instituição de medidas antiestresse numa abordagem biopsicossocial da gestante de risco para pré-eclampsia.*

**NILTON HIDETO TAKIUTI  
SOUBHI KAHHALE**

#### Referências

1. Klebanoff M, Shiono PH, Rhoads GG. Outcome of pregnancy in the national sample of residents physicians. *N Engl J Med* 1990; 323:1040-1045.
2. Eskenazi B, Fenster L, Sidney S. A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. *Jama* 1991; 266:237-41.
3. Marcoux S, Brisson J, Fabia J. The effect of leisure time physical activity on the risk of preeclampsia and gestational hypertension. *J Epidemiol Community Health* 1989; 43: 147-52.
4. Takiuti NH. Repercussões maternas e fetais do estresse em ratas prenhes. Tese de doutorado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, agosto de 2000.

#### *Clinica Médica*

## **NOVA VARIANTE DA DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB: A DOENÇA PRIÔNICA HUMANA RELACIONADA À ENCEFALOPATIA ESPONGIFORME BOVINA - "DOENÇA DA VACA LOUCA"**

Quando os primeiros casos da encefalopatia espongiforme bovina começaram a ser identificados no Reino Unido, a partir de 1986, passou-se a temer que a epidemia pudesse atingir o ser humano. Em 1990, foi constituída a Unidade Nacional de Vigilância da doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ). O objetivo principal desta Unidade era o de verificar o impacto, se algum, da epidemia bovina sobre a saúde da população. Em 1996, foram descritos os primeiros casos de DCJ que apresentavam características diferentes das observadas nas formas clássicas da doença, e que foram considerados representantes de uma nova variante da DCJ (nvDCJ). Estudos posteriores suportaram a hipótese de uma ligação entre a nvDCJ e a encefalopatia espongiforme bovina.

As principais características que permitem o diagnóstico da nvDCJ foram bem descritas no artigo de Will et al. Baseados em 35 casos os autores verificaram que a mediana da idade de óbito foi de 29 anos e que a mediana da duração foi de 14 meses. Estas são diferenças

bem marcantes com a forma clássica da DCJ em que a idade de óbito situa-se em torno dos 60 anos, raramente antes dos 40 anos e cuja duração geralmente é inferior a um ano. Outra característica marcante da nvDCJ foi a do início com manifestações psiquiátricas em que predominaram depressão, ansiedade e isolamento. Parestesias nos membros inferiores, frequentemente dolorosas, foram comuns na nvDCJ, enquanto são raras na forma clássica.

O eletroencefalograma (EEG) não revelou atividade periódica em nenhum caso e a proteína 14-3-3 estava presente no líquido cefalorraquidiano em pouco mais da metade dos pacientes. Estes métodos diagnósticos revelam-se alterados bem mais frequentemente nas formas clássicas. Um achado incomum na forma clássica e que foi constatado em 20 de 26 casos de nvDCJ, foi a presença de hipersinal bilateral no tálamo (pulvinar) na ressonância magnética (RM).

Com base na presença de sintomas psiquiátricos precoces, de sintomas sensitivos, de ataxia, mioclonias ou distonia ou coréia, de demência e de EEG sem anormalidade periódica e de hipersinal no pulvinar na RM, os autores definiram critérios para o diagnóstico da nvDCJ que atingiram sensibilidade de 77% e especificidade de 100%.

#### **Comentário**

*Até fins de 1999, mais 12 casos de nvDCJ foram confirmados neuropatologicamente no Reino Unido. Todos os pacientes identificados até o momento são homozigotos para metionina no códon 129 do gene da proteína priônica. Em caucasianos, 37% da população apresenta homozigose para metionina no códon 129, 12% homozigose para valina e 51% são heterozigotos. Ainda não se sabe se os indivíduos com pelo menos uma valina são resistentes à nvDCJ ou se poderão apresentar a doença com tempo de*

incubação mais longo. Ainda não existe tratamento para as doenças priônicas humanas.

**RICARDO NITRINI**

Referência

Will RG et al., Annals of Neurology 2000; 47:575-582.

### *Medicina Baseada em Evidência*

## **INFUSÃO DE PROTEÍNA C ATIVADA RECOMBINANTE HUMANA DIMINUI MORTALIDADE EM PACIENTES COM SEPSE GRAVE**

A taxa de mortalidade associada à sepse grave varia entre 30 e 50% e o principal evento clínico responsável por esta evolução desfavorável é a síndrome da disfunção de múltiplos órgãos. Do ponto de vista fisiopatológico, resposta inflamatória generalizada e trombose na microcirculação estão intimamente relacionadas entre si e levam à disfunção orgânica. Proteína C ativada é um importante modulador da coagulação e da inflamação por se tratar de um agente anticoagulante, pró-fibrinolítico e antiinflamatório. Além disso, níveis séricos reduzidos de proteína C em pacientes sépticos estão associados a mau prognóstico.

O presente estudo (fase III) avaliou a eficácia da infusão de proteína C ativada recombinante humana (rhAPC) em pacientes com sepse grave e choque séptico. Foram estudados prospectivamente 1690 pacientes (840 no grupo placebo e 850 no grupo tratamento). Característi-

cas demográficas e de gravidade foram similares entre os grupos. O estudo foi interrompido uma vez que houve uma redução significativa da taxa de mortalidade no 28º dia (259/840 mortes no grupo placebo contra 210/850 no grupo rhAPC,  $p = 0,005$ ). Estes dados conferem uma redução no risco relativo de morte de 19,4% (IC 95%, 6,6 a 30,5) ou uma vida seria salva a cada 16 pacientes tratados. Do ponto de vista de complicações associadas ao tratamento, houve um aumento da incidência de sangramentos no grupo rhAPC (3,5% vs 2,0%).

### **Comentário**

*Nenhum estudo clínico prévio a este, envolvendo modulação da resposta inflamatória, foi capaz de demonstrar redução significativa das taxas de mortalidade de pacientes com sepse grave ou choque séptico. Este estudo demonstrou que infusão de rhAPC diminuiu os níveis séricos de IL-6 e dímero-D, comprovando suas atividades antiinflamatória e anticoagulante. Além disso, apresentou um perfil aceitável de uso clínico, uma vez que os efeitos colaterais não foram graves o suficiente para diminuir a eficácia da droga. Chama a atenção ainda uma queda expressiva do risco relativo de morte (19,6%) e, comparativamente a outros estudos, o número necessário para tratar (NNT) é bastante baixo. Nos próximos meses iniciará no Brasil o estudo aberto fase IIIb, com objetivo de ampliar a experiência clínica com o uso da droga e avaliar melhor seus efeitos colaterais. Sem dúvida, estamos diante de um marco histórico da terapia anti-sepse.*

**ELIÉZER SILVA**

Referência

Gordon R. Bernard, Jean-Louis Vincent, Pierre-Francois Laterre et al. Efficacy and Safety of Recombinant Human Activated Protein C for Severe Sepsis. N Engl J Med 2001;344:699-709.

### *Pediatria*

## **ANÁLOGOS DA INSULINA DE LONGA AÇÃO PODEM FORNECER UM NÍVEL BASAL DE INSULINA?**

O autor analisa a necessidade de uma oferta constante e reprodutiva de insulina basal como sendo essencial para o controle glicêmico nos pacientes portadores de Diabetes Mellitus (DM) tipo I. A terapia insulínica intensiva tornou-se uma opção rotineira em muitos centros e países. O objetivo do tratamento com insulina nos pacientes diabéticos é compensar a falta de produção deste hormônio de uma maneira fisiologicamente apropriada a fim de que seja alcançado um bom controle metabólico a longo prazo. A educação bem estruturada do paciente é parte indispensável para uma boa administração do processo. Apesar do melhor preparo das insulinas disponíveis atualmente, quanto à pureza e estabilidade, tornou-se evidente que a farmacocinética e a farmacodinâmica que se segue a uma injeção subcutânea das insulinas regulares, intermediárias ou de longa ação, atualmente disponíveis, dificilmente conseguem normoglicemia ao longo do dia. Nos últimos anos, a atenção tem sido voltada para a preparação de análogos da insulina com perfil farmacocinético diferente das preparações preexistentes. Análogos da insulina foram desenvolvidas alterando-se a sequência dos aminoácidos envolvidos em hexamerização. Tais insulinas análogas de curta duração (insulina lispro, insulina aspart)

são absorvidas mais rapidamente após injeção subcutânea, atingindo a um pico de concentração plasmática cerca de duas vezes maior em aproximadamente metade do tempo de uma insulina solúvel, o que atenua a elevação da glicose pós-prandial. Entretanto, apesar destas aparentes vantagens, pouco melhorou ao perfil da HbA<sub>1c</sub>, ou mesmo dos episódios hipoglicêmicos.

O objetivo da preparação de insulinas análogos de longa ação é fornecer uma melhor substituição para a necessidade da insulina basal no jejum e nos estados pós-absortivos. A insulina ideal deveria mimetizar as condições fisiológicas de um indivíduo normal que apresenta níveis baixos e constantes de insulina plasmática. O primeiro análogo de longa ação foi o NovoSol Basal solúvel ácido, resultado da substituição da treonina com a arginina em B27, amidação do COOH-terminal da cadeia B, e substituição da asparagina em A21 com glicina [Gly (A21), Arg(B27), Thr-NH<sub>2</sub> (B30)]. Este análogo tem uma absorção muito lenta porque se cristaliza após a injeção subcutânea. Seu uso foi interrompido devido a reação inflamatória local. Surgiu, então, uma nova forma que é a HOE 901 [Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32)]. A duração desta preparação é maior do que 24 horas.

### Comentário

*Um dos obstáculos para o bom desempenho da terapia insulínica tem sido a falta de aderência ao tratamento, devido ao número aumentado de aplicações que o tratamento intensivo impõe. O surgimento desses análogos de longa ação, que tentam mimetizar o que ocorre normalmente com a insulina no plasma, pode trazer uma nova opção terapêutica, com uma única injeção diária, acrescida, quando necessária, de mais*

*uma injeção de curta ação. Estas insulinas têm sido testadas em estudos multicêntricos, para que se possa ter uma melhor compreensão desta nova fórmula da insulina.*

NUVARTE SETIAN

Referência

Pieber TR, J. Ped. Endocrinol Metab. 1999; 12:745-50

### Bioética

## AVALIAÇÃO QUALITATIVA DO COMPORTAMENTO ÉTICO DOS ESTUDANTES DE MEDICINA

Os autores deste trabalho apresentaram os resultados de uma pesquisa qualitativa que teve como finalidade avaliar o comportamento ético dos estudantes de medicina. O método utilizado foi o de apresentar aos alunos do terceiro ano uma caso clínico antes do curso de ética médica para que eles pudessem colocar a sua posição ética. Após o curso foi apresentado outro caso clínico para que eles discutissem as questões éticas. Deste modo, os autores puderam analisar quais foram as diferenças encontradas no posicionamento ético de cada estudante após o curso de ética médica.

As quatro questões éticas apresentadas no curso que mais influenciaram os alunos foram a respeito da: a) necessidade do consentimento pós-informado; b) responsabilidade profissional; c) eutanásia; d) alocação de recursos.

### Comentário

*A importância deste artigo foi a de poder pensar na ética sob o vértice de uma pesquisa qualitativa, saindo do empirismo teórico, pois existe um enorme operacional entre a "teoria" e a "prática" em Bioética.*

*Os autores nos ensinam um método para olhar e analisar as questões éticas; eles nos aconselham fazer uma síntese da questão ética para poder refletir a seu respeito. Claro que é uma visão pragmática, mas necessária, pois muitas vezes os pensadores da Bioética se distanciam da prática assistencial, transformando-se em filósofos da ciência.*

*Entendo que ainda exista um pré-conceito do profissional da área da saúde, acreditando que existam normas morais que irão responder todas as questões práticas da ética. Assim o profissional espera que outra pessoa lhe solucione todos os problemas éticos que lhe possam aparecer. Sabemos que na vida prática isto não ocorre, sendo o próprio profissional da área da saúde quem deverá responsabilizar-se frente aos inúmeros casos onde existem conflitos éticos, pois não existem decisões morais aceitas universalmente, e isto é necessário que seja mostrado aos estudantes e é o que o trabalho nos mostra.*

*O trabalho nos demonstra ainda o quanto necessário é ensinar ética nas faculdades de medicina, porém eu acrescentaria que esta é uma necessidade básica para todas as faculdades.*

CLAUDIO COHEN

Referência

Hayes RP, Stoudemire A, Kinlaw K, Dell ML, Loomis A - Qualitative Outcome Assessment of a Medical Ethics Program for Clinical Clerkships: A Pilot Study. General Hospital Psychiatry 21, 284-295, 1999.