

pesquisa num website público⁴, já se cogita em exigir de cada autor (ou candidato a autor) que seja feita uma pesquisa sistemática sobre a dúvida científica que motivou a investigação e, como corolário, a submissão do artigo ao periódico.

As motivações para a repetição de estudos variam. Se um fármaco tem preço elevado, como é o caso da aprotinina, há estímulo para testar diferentes doses. Além disso, há algum interesse em se comprovar a eficácia em populações diferentes daquelas em que o produto já foi testado. Em certos países, é obrigação legal a realização de estudos locais para a aprovação do produto. Existe até o risco de se ter algum estudo com forte motivação para servir de apoio ao marketing do produto.

Quanto à morte súbita no berço, a repetição tem mais justificativa porque os estudos observacionais são menos persuasivos do que estudos que tenham intervenção e distribuição randômica dos sujeitos, como é o caso da comparação entre placebo e aprotinina na prevenção de hemorragia durante a cirurgia.

**ANA CLAUDIA ALIGIERI
PAULO ALIGIERI**

Referências

1. Brown D. Superfluous medical studies called into question. Washington Post 2006 jan 02. p.A06. Available from: <http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/article/2006/01/01/AR2006010100749.html?sub=AR>.
2. Fergusson D, Glass KC, Hutton B, Shapiro S. Randomized controlled trials of aprotinin in cardiac surgery: could clinical equipoise have stopped the bleeding? Clin Trials. 2005;2(3):218-29.
3. Gilbert R, Salanti G, Harden M, See S. Infant sleeping position and the sudden infant death syndrome: systematic review of observational studies and historical review of recommendations from 1940 to 2002. Int J Epidemiol. 2005; 34(4):874-87.
4. De Angelis CA, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, Kotzin S, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. Lancet 2004;364(9438):911-2.

Ginecologia

NOVA ALTERNATIVA FARMACOLÓGICA NA PREVENÇÃO DO CÂNCER DE MAMA APÓS A MENOPAUSA

Em junho de 2006, a revista JAMA publicou o estudo randomizado, duplo-cego, denominado STAR¹ (Study of Raloxifene and Tamoxifen). O principal objetivo foi o de comparar os efeitos e a segurança de dois SERMs, o raloxifeno (60mg/dia) e o tamoxifeno (20mg/dia) sobre o risco de câncer invasivo de mama. Participaram do estudo 19.747 mulheres após a menopausa, com média etária de 58,5 anos, com risco de desenvolvimento de câncer de mama em cinco anos de 1,66%, segundo o modelo de Gail. Os resultados foram semelhantes com os dois SERMs na prevenção do câncer de mama invasor (redução em 50%), porém somente o tamoxifeno provocou diminuição de 50% do carcinoma *in situ*, sem significância estatística. No tocante ao endométrio, a

incidência de hiperplasias (típicas e atípicas) e câncer foi maior nas usuárias de tamoxifeno. Tromboembolismo e cataratas foram menos incidentes com o raloxifeno. O número de fraturas osteoporóticas foi similar com os dois SERMs e nenhuma diferença foi observada quanto à incidência de cardiopatia isquêmica, acidente vascular cerebral, câncer invasivo de outros sítios e no total de mortes observadas.

Comentário

A eficácia do tamoxifeno - redução de 49% no risco - na quimioprevenção do câncer de mama em relação ao placebo já tinha sido demonstrada pelo Breast Cancer Prevention Trial (BCPT)². Esta constatação permitiu sua aprovação pelo FDA americano para prescrição em mulheres de risco elevado para câncer de mama. Metaanálise realizada posteriormente (2003), incluindo cinco estudos, confirmou tal redução, porém na ordem de 38%³.

Em relação ao raloxifeno, o estudo MORE³ (Multiple Outcome of Raloxifen Evaluation) foi o primeiro a demonstrar queda de 65% no risco de câncer de mama, quando comparado ao placebo, após quatro anos, em mulheres após a menopausa. O estudo MORE prosseguiu por mais quatro anos, com o nome de CORE⁴ (Continuing Outcomes Relevant to Evista), no qual participantes continuaram com 60mg/dia de raloxifeno, totalizando oito anos; os resultados mostraram redução de 59% na incidência do câncer de mama invasivo, sem proteção para o carcinoma *in situ*. É importante ressaltar que essas mulheres tinham risco de Gail maior que 1,66% em cinco anos.

Após esses estudos, o NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) iniciou o STAR. A maior incidência de fenômenos tromboembólicos observadas no STAR com o tamoxifeno não foram constatadas na metaanálise de Cuzick et al.³, no qual o tamanho amostral do grupo tamoxifeno era muito maior do que as usuárias de raloxifeno.

Quanto ao impacto endometrial, o raloxifeno por não exibir efeito proliferativo, mostrou-se mais protetor (redução de 84% de hiperplasias e 38% de cânceres).

Por fim, é fundamental salientar que o raloxifeno só pode ser prescrito após a menopausa, diferentemente do tamoxifeno, que pode ser indicado tanto na pré como na pós-menopausa; ademais, o uso de ambos não deve superar cinco anos de tratamento, com a expectativa de que os benefícios possam ser estendidos até dez anos³.

**VILMAR MARQUES DE OLIVEIRA
JOSÉ MENDES ALDRIGHI**

Referências

1. Vogel V, Constantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. JAMA 2006; 295:2727-41.
2. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 1998; 90:1371-88.
3. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S, et al.

Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003; 361:296-300.

4. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, Secrest RJ, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1751-61.

Emergência e Medicina Intensiva

EFEITOS DA VENTILAÇÃO NÃO-INVASIVA COM PRESSÃO POSITIVA NO EDEMA AGUDO DE PULMÃO CARDIOGÊNICO

A ventilação não-invasiva com pressão positiva (VNIPP) tem reduzido o uso da ventilação pulmonar mecânica (VPM) invasiva para pacientes com edema agudo de pulmão cardiogênico (EAPC). A meta-análise¹ de Peter JV et al., comparou três grupos de 29 estudos (1966 a 2005), com pacientes apresentando EAPC: Grupo 1 (G1 = pressão positiva contínua em vias aéreas (CPAP) versus terapêutica padrão-oxigênio por máscara facial, diuréticos, nitratos e outros cuidados de suporte) 12 estudos; Grupo 2 (G2 = pressão positiva em vias aéreas com dois níveis de pressão (BiPAP) versus terapêutica padrão) 7 estudos; e Grupo 3 (G3 = BiPAP versus a CPAP) 10 estudos, com os objetivos de verificar a redução da mortalidade, a necessidade de VPM invasiva e o tempo de permanência hospitalar.

Nos resultados, a CPAP foi associada com a redução da mortalidade em relação a terapêutica padrão (RR 0.59, 0.38-0.90) $P=0.015$; uma tendência a redução da mortalidade na utilização do BiPAP em relação a terapêutica padrão (RR 0.63, 0.37-1.10) $P=0.11$; não houve diferença significativa entre a ventilação com BiPAP em relação ao uso da CPAP (RR 0.75, 0.40-1.43). Quanto à necessidade da VPM invasiva, a CPAP foi considerada melhor do que a terapêutica padrão (RR 0.44, 0.29-0.66) $P< 0.001$; a BiPAP também foi melhor do que a terapêutica padrão (RR 0.50, 0.27-0.90) $P=0.02$; não houve diferença entre CPAP e BiPAP (RR 0.94, 0.48-1.86). Em relação ao tempo de permanência hospitalar, não foi encontrada diferença significativa, assim como na duração da VNIPP entre os modos ventilatórios. Este estudo concluiu que nos casos de EAPC, a CPAP e a BiPAP reduzem a necessidade do uso de VPM invasiva. Comparada com a terapêutica padrão, a CPAP diminui a mortalidade; e há uma tendência à redução da mortalidade após o uso de BiPAP.

Comentário

Nas últimas duas décadas, o interesse pela VNIPP tem aumentado no tratamento do EAPC. Os efeitos fisiológicos da CPAP incluem^{2,3}: aumento do débito cardíaco, fornecimento de oxigênio, diminuição da pós-carga do ventrículo esquerdo, melhora da capacidade residual funcional e da mecânica ventilatória e conseqüente redução do esforço ventilatório. Atualmente, tem-se referido que o uso da BiPAP

reduz de forma mais significativa o trabalho ventilatório e a fadiga do que a CPAP⁴. A British Thoracic Society recomenda a utilização da CPAP para pacientes que permanecem em hipóxia apesar do tratamento médico otimizado, reservando o uso da BiPAP para os pacientes que não apresentarem sucesso com a CPAP.

O estudo¹ é importante por confirmar os benefícios da CPAP e os possíveis benefícios da BiPAP no tratamento do EAPC, sendo ainda necessários outros com poder suficiente para detectar uma redução verdadeira na mortalidade com o uso da BiPAP.

WERTHER BRUNOW DE CARVALHO

CÍNTIA JOHNSTON

Referências

1. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J et al. Effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Lancet* 2006;367:1155-63.
2. Leniye F, Habis M, Lafosa F, Dubois-Randé JL, Harf A, Brochard L. Ventilatory and hemodynamic effects of continuous positive airway pressure in left heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:500-5.
3. International Consensus Conference in Intensive Care Medicine. Noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:283-91.
4. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:540-77.

Clínica Médica

PROGRAMAÇÃO INTRA-UTERINA PARA DOENÇAS DA VIDA ADULTA

A hipótese de uma *Programação Intra-Uterina para Doenças da Vida Adulta* ou *Hipótese de Barker* foi elaborada a partir de observações epidemiológicas que relacionaram baixo peso ao nascimento com o desenvolvimento de doenças metabólicas na vida adulta.

A hipótese propõe que o risco para desenvolver estas doenças é função não apenas da carga genética ou dos hábitos de vida do adulto, como também da atuação de fatores ambientais em períodos críticos, no início da vida; e que o crescimento intra-uterino retardado (CIUR) é marcador de desnutrição fetal.

Apesar de desafiada em algumas instâncias, a maioria dos trabalhos clínicos e experimentais suportam e esclarecem essas observações iniciais. Uma diminuição no tamanho dos rins e número de nefros, assim como hipertrofia ventricular esquerda e diminuição no número de cardiomiócitos foi documentada em fetos com CIUR. Recentes trabalhos documentam um envolvimento genético no CIUR. Independente da causa, disfunção vascular está presente na maioria destes indivíduos.

O feto exposto a hipóxia ou baixa disponibilidade de nutrientes desenvolve uma resposta preditiva-adaptativa ao ambiente extra-uterino (*"the thrifty phenotype"*). Esta pode ser favorável ao seu desenvolvimento se a disponibilidade nutri-