

Pediatria

## IODO RADIOATIVO NO TRATAMENTO DE PORTADORES DE DOENÇA DE GRAVES

O iodo radioativo tem sido, há mais de 50 anos, usado no tratamento de adultos portadores de doença de Graves. Porém, este uso tem sido evitado em crianças e adolescentes por muitos endocrinologistas, com receio da possibilidade de aparecimento de leucemia e câncer da tireóide. Alguns autores detalharam os resultados do seguimento de 116 pacientes com menos de 20 anos de idade (3,7 a 19,9 anos) e que foram tratados com iodo radioativo.

No seguimento de cerca de 30 anos, nenhum caso de leucemia ou de câncer da tireóide foi registrado. No início, como o objetivo era alcançar um estado de eutireoidismo, as doses do iodo utilizadas eram muito baixas tornando, muitas vezes, necessário um novo tratamento. Posteriormente, foram utilizadas doses maiores, o que levou todos os pacientes a um quadro de hipotireoidismo, com exceção de dois deles. As pacientes que engravidaram não apresentaram aumento do número de anomalias congênitas nem abortos espontâneos, comparados à população geral. Estes resultados levaram os autores a concluir que o tratamento da doença de Graves com radioiodo mostrou-se seguro e eficaz a longo prazo.

### Comentário

*O receio dos efeitos adversos do radioiodo em crianças com doença de Graves faz com que muitos médicos prolonguem durante anos o tratamento medicamentoso da doença. O tratamento clínico pode mostrar-se desapontador, não levando à remissão da doença, ao lado do considerável número de efeitos colaterais provocados pelas drogas antitireoideanas. O tratamento cirúrgico, opção considerada boa quando nas mãos de um cirurgião hábil, tem um custo maior (cirurgia, cicatriz). Consideramos que um tratamento medicamentoso deve ser tentado, pois o quadro pode mostrar remissão em um ou dois anos. Se isso não ocorrer o radioiodo é uma boa opção pela experiência já registrada em um tratamento que tem uma história de mais de 50 anos.*

NUVARTÉ SETIAN

### Referência

Read CH, Tansey MJ, Menda Y. A 36 year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:4229-33.

Medicina Farmacêutica

## ESTUDOS SUPÉRFLUOS SÃO ANTIÉTICOS

Uma pesquisa científica sempre procura resposta a uma indagação. Em medicina, a resposta obtida para esta indagação tem que ser reprodutível para ser crível. Somente após diversos investigadores, em diferentes lugares, realizarem uma mesma pesquisa, pode-se fazer uma generalização da resposta. Aí, então, as conclusões são postas em prática.

Mas um problema pouco discutido pela comunidade científica envolve certas perguntas que são repetidas inúmeras vezes, mesmo quando a resposta já é conhecida ou deveria sê-lo<sup>1</sup>. Esta repetição significa, no mínimo, uma perda de dinheiro e de tempo. Pior do que isso, tais repetições podem ser antiéticas, pois podem custar vidas. Alguns estudos recentes mostram exemplos marcantes da repetição supérflua de investigações e suas conseqüências.

Recente artigo de autores canadenses faz uma apreciação que abrange 18 anos de pesquisa sobre a aprotinina, um fármaco usado para reduzir o sangramento durante cirurgias cardíacas<sup>2</sup>. Os autores levantaram 64 artigos randomizados, publicados a partir de 1987, distribuídos por 12 países.

Dois terços deste total eram variações sobre uma mesma questão. E quase todos indicaram que os pacientes que recebiam aprotinina sangraram menos. Esta vantagem se tornou evidente em junho de 1992, após o 12º estudo. Os autores desta revisão afirmam que os pesquisadores não teriam justificativa para fazer estudos posteriores se considerassem toda esta produção científica anterior, particularmente os estudos de revisão de tipo metaanálise. Eles deduzem, portanto, que os autores não fizeram uma revisão cuidadosa de tudo que fora publicado previamente. Nos 64 artigos, os pacientes foram distribuídos de forma randômica para receber aprotinina ou placebo. Em geral, não houve diferença na mortalidade entre os dois grupos, mas os que receberam o fármaco sangraram menos.

Revisão sistemática conduzida por Gilbert et al. destaca o potencial aumento da mortalidade devido à repetição indevida das pesquisas, ao abordar o problema da morte súbita na infância, ou síndrome da morte no berço, que atinge crianças com até um ano de idade e que vêm a falecer sem uma causa demonstrável<sup>3</sup>.

No passado, com receio de vômito seguido de aspiração, as mães eram aconselhadas pelos pediatras a colocar os bebês pequenos em decúbito prono durante o sono. Esta afirmação não possuía uma base científica. Diversos estudos comprovaram que este decúbito aumentava sete vezes o risco de morte súbita. Uma compilação dos estudos feitos até 1970 teria tornado evidente a enorme diferença de riscos, mas os estudos observacionais continuaram a ser feitos até o início da década de 90. Nesta década, foram encetadas campanhas oficiais, em alguns países desenvolvidos, a favor da indicação da posição supina. Entre 1970 e os anos 90, milhares de crianças teriam sido poupadas da morte no berço se houvessem sido corretamente considerados corretamente os estudos sobre o decúbito para o sono do recém-nascido e pequeno lactente<sup>3</sup>.

### Comentário

*O artigo do Washington Post é uma avaliação crítica de um desvio na atitude relacionada à pesquisa clínica. A busca sistemática na literatura disponível sobre qualquer questão médica deve ser uma conduta padrão de todo pesquisador. Assim como as grandes revistas médicas agora exigem o registro da*

pesquisa num website público<sup>4</sup>, 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 STAR<sup>1</sup> (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)<sup>2</sup>. 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%<sup>3</sup>.

Em relação ao raloxifeno, o estudo MORE<sup>3</sup> (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 CORE<sup>4</sup>(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.<sup>3</sup>, 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 anos<sup>3</sup>.

**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.