

3. Potencial perigo à população em estudo, como a falta de eficácia de um tratamento de uma doença potencialmente letal;
4. Novos dados de segurança provenientes de estudos em animais recém-concluídos;
5. Término ou suspensão temporária de qualquer outro estudo clínico utilizando o mesmo medicamento por razões de segurança;

Na prática, os critérios de relatos de eventos adversos se aplicam igualmente às RAMs, sejam elas sérias ou não.

Os relatórios devem incluir a determinação da causalidade pelo investigador e coordenador responsável do estudo, se não houver consenso.

O responsável do estudo deve arquivar todos os relatórios de eventos adversos e submetê-los aos órgãos governamentais do local em que o estudo está sendo conduzido, ou quando requisitado.

Existem variações territoriais sobre como implementar e para quem relatar as RAMs, mas basicamente incluem-se as autoridades regulatórias, os comitês de ética que aprovaram o estudo clínico sobre o produto investigacional em questão e os investigadores. As notificações devem ser simultâneas, de acordo com os prazos locais, e seguidas de relatório anual de segurança. Além disso, deve-se também informar sobre quaisquer achados que afetam adversamente a segurança do estudo, acompanhados de um resumo sobre o perfil de segurança do produto investigacional.

MARCELO MAROTTI

Referências

1. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting E2A (ICH E2A). [cited 1994 Oct 27]. Available from: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>.
2. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice (GCP) E6(R1) Version 10. [cited June 1996]. Available from: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf>
3. Directive 2001/20/EC. The European Parliament and of the Council Official Journal of the European Communities 2001; L 121/34. Available from: <http://www.eortc.be/Services/Doc/clínical-EU-directive-04-April-01.pdf>.

Medicina Baseada em Evidências

PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO EM ESTADIO INICIAL SE BENEFICIAM DE QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE?

Pacientes com câncer de pulmão, não pequena células, em estadio inicial (IA a IIIA), são candidatos à ressecção completa com intenção de cura. Independente da ressecção cirúrgica, grande número de pacientes apresenta recorrência da doença. A sobrevivência de cinco anos depende do estadio, variando no estadio I, II e IIIA, em 55%-67%, 25%-55% e 20%-25%, respectivamente. A mortalidade é devida principalmente às metástases a distância, provavelmente micrometástases não detectadas no estadiamento pré-operatório. O tratamento dessas metástases com quimioterapia, antes (neo-

adjuvante), ou depois (adjuvante) da cirurgia, objetiva reduzir a recorrência, aumentando a sobrevivência¹.

Muitos ensaios randomizados e meta-análises têm procurado demonstrar redução na mortalidade desses pacientes com a associação da quimioterapia adjuvante à cirurgia, produzindo resultados controversos, que de maneira irregular têm sido considerados na adoção dessa modalidade terapêutica.

Atualmente, a utilização de regimes neo-adjuvantes tem recebido também atenção das pesquisas, sustentada por dois objetivos principais: a regressão do câncer primário pode facilitar a ressecção cirúrgica, e micrometástases não detectadas podem ser tratadas desde o início do tratamento².

De maneira semelhante à quimioterapia adjuvante, mas particularmente com relação à neo-adjuvância, dois elementos são fundamentais na adequada tradução dos resultados da pesquisa para a prática clínica: o método e o efeito.

Os ensaios randomizados, e conseqüentemente as meta-análises, avaliando o uso da quimioterapia neo-adjuvante, têm problemas metodológicos que podem comprometer a validade de seus resultados:

1. Ser ensaio pragmático incluindo pacientes em diversos estadios iniciais (I, II e IIIA), com prognósticos distintos, bem como diversos regimes de quimioterapia, com índices de resposta também distintos;
2. Utilizar-se de maneira distorcida do conceito da meta-análise cumulativa, em um cenário que alterna benefício e dano da quimioterapia, a cada acréscimo de pacientes na análise;
3. Expor os dados através das medidas *hazard ratio* e risco relativo, na tentativa de maximizar pequenos benefícios obtidos com a associação da quimioterapia no pré-operatório;
4. Disponibilizar os resultados do estudo apenas em resumos, que nunca são publicados na íntegra;
5. Alguns ensaios incluídos na meta-análise estão disponíveis apenas na forma de resumos, impedindo a sua adequada avaliação crítica.

Quanto ao efeito, resultado de meta-análise³ estimava benefício da associação QT pré-operatória + cirurgia, expresso em *hazard ratio* (HR), de 0,82 (IC95% 0,69-0,97) – redução no risco de morte de 18%. Entretanto, o acréscimo à análise dos resultados do ensaio randomizado recém-publicado² determina HR, não significativo, de 0,88 (IC95% 0,76 – 1,01) – redução de 12%, com perda do benefício estimado anteriormente.

Quando consideramos os dados absolutos de mortalidade de cada estudo incluído na meta-análise³, o efeito recalculado e expresso em redução de risco absoluto de morte é na verdade, não significativo, de 5% (IC95% -0,01 a 0,11).

Além disso, isoladamente, o ensaio clínico randomizado pragmático² demonstrou que o uso da quimioterapia neo-adjuvante produz aumento não significativo do risco de morte de 1% (IC95% -0,07 a 0,09). Esse último dado, ao ser acrescido à meta-análise, determina redução não significativa no risco de morte de 3% (IC95% -0,02 a 0,08). E a análise exclusiva do estadio IIIA também revela benefício não significativo de 7% (IC95% -0,03 a 0,17).

Método e efeito traduzem claramente os resultados da pesquisa para a prática clínica. Frente ao que lemos, frente à nossa experiência clínica e sempre considerando as expectativas de nosso paciente (sobrevida esperada, qualidade de vida desejada, efeitos adversos tolerados), qual a resposta para a pergunta acima? Qual a decisão compartilhada com nosso paciente? Sim? Ou não?

WANDERLEY MARQUES BERNARDO
ADRIANA PAULA DE CASTRO BARRICHELLO
LUIZA BARROS CECILIO

Referências

1. De Pauw R, Van Meerbeeck JP. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of nonsmall-cell lung cancer. *Curr Opin Oncol.* 2007;19:92-7.
2. Gilligan D, Nicolson M, Smith I, Groen H, Dalesio O, Goldstraw P, et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet.* 2007;369:1929-37.
3. Burdett S, Stewart LA, Ryzewska L. A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in nonsmall cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2006;1:611-21.

Clinica Médica

QUANDO SUSPEITAR DE ASPIRAÇÃO SILENCIOSA?

A aspiração silenciosa de saliva e/ou do bolo alimentar corresponde à passagem dos mesmos abaixo das pregas vocais sem provocar tosse ou outro sinal externo, ou ainda dificuldade respiratória inicial naquele instante, por deficiência de fechamento glótico protetor¹⁻². A tosse tanto sinaliza a presença do reflexo protetor glótico quanto indica a ocorrência de aspiração. A aspiração, silenciosa ou não, tem múltiplas causas, destacando-se as doenças neurológicas, principalmente o acidente vascular encefálico, neoplasias e patologias sistêmicas debilitantes, tais como doenças pulmonares e cardiopatias, particularmente em idosos¹. O envelhecimento, a dessensibilização da mucosa laríngea em indivíduos logo após remoção de traqueostomia ou de intubação orotraqueal, cirurgias de cabeça e pescoço, depressão, demência, uso de medicações psiquiátricas e drogas depressoras do sistema nervoso central, particularmente em idosos, também favorecem a aspiração silenciosa²⁻³. Disfagia orofaríngea afeta 10% dos idosos hospitalizados e de 30% a 60% dos moradores de casas de repouso. Aspiração silenciosa pode ocorrer em 40% de disfágicos que sofreram acidente vascular

encefálico e em mais de 70% de idosos que apresentaram pneumonia adquirida na comunidade, segundo estudo japonês. Indivíduos que sofreram acidente vascular encefálico e não apresentavam evidências clínicas subjetivas ou objetivas de disfagia, mostraram déficit sensorial faringolaríngeo à investigação, assim como crianças com problemas neurológicos⁴. Este evento é uma das manifestações da disfagia orofaríngea, onde não estão presentes os sinais e os sintomas mais frequentes e conhecidos, que são a queixa de parada do alimento sentida na região cervical, o engasgo e a sensação de afogamento. A relação causa e efeito entre déficit sensitivo e déficit motor laríngeo é hipótese ainda não comprovada de forma inequívoca. Broncopneumonia de repetição, desnutrição e perda de peso sem causa aparente devem levantar suspeita de aspiração silenciosa. Estudos mostraram haver um círculo vicioso nas relações entre disfagia, desnutrição e aspiração⁵. Deve-se, pois, suspeitar da ocorrência de disfagia e aspiração de saliva ou de bolo alimentar em indivíduos com doenças ou situações clínicas que favorecem a disfagia e/ou que estejam apresentando pneumonia de repetição, desnutrição e/ou perda de peso sem causa aparente⁵. Na investigação, usa-se a videofluoroscopia e/ou a endoscopia da deglutição. A endoscopia, que utiliza nasofibrosópio flexível, tem a vantagem de permitir realizar também o teste da sensibilidade laríngea, exame que, se necessário, é executado na enfermaria. Assim, após a constatação da aspiração, medidas preventivas de proteção glótica e reabilitativas da deglutição podem ser tomadas pelo médico e pelo fonoaudiólogo com experiência em distúrbios da deglutição orofaríngea.

ONIVALDO BRETAN

Referências

1. Aviv JE, Sacco RL, Thonson J, Tandon R, Diamond B, Martin JH, et al. Silent laryngopharyngeal sensory deficits after stroke. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1997;106:87-93.
2. Elpern EH, Scott GM, Petro L, Ries MH. Pulmonary aspiration in mechanically ventilated patients with tracheostomies. *Chest.* 1994; 105:563-6.
3. Regan J, Sowan R, Walsh I. Prevalence of dysphagia in acute and community mental health settings. *Dysphagia.* 2006; available from: <http://www.springerlink.com.w10078.datlib.com.br>
4. Link DK, Willging JP, Miller C, Cotton RT, Rudolph CD. Pediatric laryngopharyngeal sensory testing during flexible endoscopic evaluation of swallowing: feasible and correlative. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2000; 109:899-905.
5. Hudson H, Christopher R, Russel H. The interdependency of protein-energy malnutrition, aging, and dysphagia. *Dysphagia.* 2000;15:31-8.