

Finalmente, talvez porque estes acompanhamentos pós-pesquisa não utilizem a randomização, eles nem sempre são publicados ou o são de formas diversas, ora como relatos observacionais, ora como estudos de intervenção³. Desta forma, nem sempre estão descritos nos registros internacionais de estudos clínicos, nem há adequada garantia da integridade científica, no sentido de geração de conhecimento utilizável².

Estas questões seguramente se aplicam também à continuidade do fornecimento do medicamento da pesquisa após a sua conclusão. A mais preocupante é a relativa à segurança e proteção do paciente. Algumas vezes, os benefícios individuais não têm respaldo nos resultados obtidos no estudo como um todo³. A superioridade de uma nova droga somente pode ser comprovada a partir da avaliação estatística dos dados da pesquisa. A complexidade dessa situação é ainda maior em estudos de fase III, habitualmente duplos-cegos, em que nem o pesquisador nem o paciente sabem qual é o tratamento administrado ao paciente³. Poder-se-ia quebrar o código de mascaramento, mas este procedimento implica em violação de protocolo de acordo com as regras de *Good Clinical Practices*, descritas no ICH-E6 e no documento das Américas. Adicionalmente, o monitoramento de eventos adversos fora de um ambiente de pesquisa é outro ponto a ser perseguido por patrocinadores e pesquisadores⁴.

Muito se caminhou nos últimos anos neste tema, graças à discussão aberta e profunda que vem sendo desenvolvida envolvendo todos os *stakeholders* deste processo. Importantes questões éticas, entretanto, permanecem não adequadamente respondidas. Embora exista a previsão de acesso aos medicamentos investigacionais em várias diretrizes de pesquisa em seres humanos, nacionais e internacionais, esta situação não pode ser analisada de forma superficial. Sem dúvida, o debate continua aberto.

SONIA MANSOLDO DAINESI

Correspondência:

Rua Ribeiro Lisboa, nº 165 - Morumbi
CEP 05657-020 -São Paulo – SP

Referências

1. Vandembroucke JP, Psaty BM. Benefits and risks of drug treatments: how to combine the best evidence on benefits with the best data about adverse effects. *JAMA*. 2008;300(20):2417-19.
2. Falit BP, Gross CP. Access to experimental drugs for terminally ill patients. *JAMA*. 2008;300(23):2793-95.
3. Goldim JR. O uso de drogas ainda experimentais em assistência: extensão de pesquisa, uso compassivo e acesso expandido. *Rev Panam Salud Publica*. 2008;23(3). Available from: http://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S1020-49892008000300007&script=sci_arttext
4. Schlemper-Junior BR. Acesso às drogas na pesquisa clínica. *Rev Bioética*. 2007; 15(2):248-66

Patologia

EVIDÊNCIAS DE GENES ASSOCIADOS A ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

De acordo com os dados para 2006 publicados pelo DataSus do Ministério da Saúde do Brasil em sua página na internet, as doenças do aparelho circulatório respondem por quase um terço como causa principal, das quais as doenças cerebrovasculares concorrem sozinhas pelas primeiras posições com outros grupos importantes de *causa mortis* como as neoplasias e as causas externas de morbidade e mortalidade, respectivamente a primeira e segunda colocadas¹.

Este cenário se repete em vários países do mundo e tem sido motivo de inúmeras pesquisas e revisões na literatura publicadas em periódicos internacionais gerais e especializados em diferentes áreas da medicina e das profissões de saúde.

Entre os vários fatores que contribuem para a ocorrência do acidente vascular cerebral (AVC) estão aqueles de base genética, reconhecidos a partir de estudos entre familiares, especialmente irmãos gêmeos², apesar de ainda não ter sido descoberto um ou mais genes associados a esta doença³.

Em estudo recentemente publicado, encontrou-se uma associação entre a ocorrência de AVC com polimorfismos do cromossomo 12⁴. Os autores realizaram uma análise em quatro coortes, envolvendo 19.602 indivíduos, dos quais 1.544 sofreram um AVC durante o período de estudo; seus genótipos foram testados para 2,5 milhões de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs, sigla em inglês para *Single Nucleotide Polymorphisms*, conhecida como “snips”) em cromossomos autossômicos, usando uma das bases do *International HapMap Project* como população de referência (HapMap CEU, *National Center for Biotechnology Information* NCBI, disponível pela internet na URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_viewTable.cgi?pop=1409).

Entre os achados relevantes deste estudo, os autores apontam dois SNPs localizados no cromossomo 12p13 (rs11833579 e rs12425791) que mostraram significância na associação com acidente vascular cerebral, sendo que os genes mais próximos destas posições neste cromossomo são o NINJ2 (*nerve injury induced protein – ninjurin2*) e o WNK1 (*with no lysine [K]*”, relacionado a hipertensão hipercalemic familiar)⁵.

Esta estratégia de comparar SNPs de indivíduos que apresentam determinada doença com os SNPs de grupos que não desenvolveram a doença tem se mostrado útil. Está revelando genes que podem colaborar para o melhor entendimento dos fatores que favorecem o aparecimento destas doenças em indivíduos portadores destes genes, abrindo caminho para uma abordagem individualizada de terapêuticas ou mudanças de hábitos específicas de modo a retardar eventos mórbidos como o AVC.

Mesmo tomando em consideração as limitações que estes métodos de avaliação genômica de alta performance ainda possam apresentar, estes desenhos de estudo devem ser mais incentivados e fomentados em nosso meio, de sorte que possamos melhor conhecer nossa população para formulações mais apropriadas tanto para a prevenção como para a terapêutica de doenças prevalentes.

RAYMUNDO SOARES AZEVEDO

Professor Associado do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Referências

1. Ministério da Saúde. Acesso à base de dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade. DATASUS 2009. [citado 29 abr 2009]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=21377.
2. Bak S, Gaist D, Sindrup SH, Skytthe A, Christensen K. Genetic liability in stroke: a long-term follow-up study of Danish twins. *Stroke*. 2002;33:769-74.
3. Dichgans M. Genetics of ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2007;6:149-61.
4. Ikram MA, Seshadri S, Bis JC, Fornage M, DeStefano AL, Aulchenko YS, et al. Genomewide association studies of stroke. *N Engl J Med*. 2009;360:1718-28.
5. Tobin MD, Timpson NJ, Wain LV, Ring S, Jones LR, Emmett PM, et al. Common variation in the WNK1 gene and blood pressure in childhood: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Hypertension*. 2008;52:974-9.