

## Evidence-based neonatal medicine in Latin America: what can we learn from the International Neonatal Immunotherapy Study and trials of IVIg?

*Medicina neonatal baseada em evidência na América Latina: o que podemos aprender com o Estudo Internacional de Imunoterapia Neonatal e estudos clínicos de IgEV?*

**William O. Tarnow-Mordi<sup>1</sup>, Melinda Cruz<sup>2</sup>**

Embora ensaios clínicos randomizados confiáveis sejam essenciais para orientar as políticas e evitar despesas desnecessárias em tratamentos ineficazes, muito poucos bebês ou mulheres grávidas da América Latina e do resto do mundo são recrutados para ensaios clínicos multicêntricos perinatais. Há três estratégias para resolver isso: (i) estabelecer redes de pesquisa clínica para ensaios clínicos perinatais, (ii) fornecer hospitais com recursos para publicar os números de pacientes recrutados em ensaios clínicos multicêntricos perinatais como um indicador de desempenho e (iii) envolver os pais como parceiros e defensores dos ensaios clínicos perinatais.

### É importante saber quando o tratamento é ineficaz

A recente revisão sistemática realizada por Franco et al.<sup>1</sup> de sete ensaios clínicos randomizados sobre imunoglobulina endovenosa (IgEV) no tratamento de sepse neonatal suspeita ou confirmada em 3.765 bebês não encontrou nenhuma evidência de que a IgEV reduz a mortalidade. Essa revisão também descobriu que a IgEV produziu uma redução clinicamente insignificante de 1,24 dias no tempo de internação. Esses resultados confirmaram o conselho sensato, oferecido pelos autores de uma revisão anterior do banco de dados Cochrane<sup>2</sup>, de que não havia "evidências suficientes para apoiar a administração rotineira de IgEV para prevenir a mortalidade em bebês com infecção neonatal suspeita ou posteriormente confirmada".

### As evidências estatisticamente significativas de uma meta-análise nem sempre são confiáveis

Embora a revisão Cochrane anterior de 10 ensaios clínicos em 378 bebês tenha mostrado que a IgEV estava associada a uma redução estatisticamente significativa da mortalidade (risco relativo 0,58; intervalo de confiança de 95% 0,38-0,89;  $p = 0,01$ )<sup>2</sup>, os autores prudentemente recomendaram que os profissionais de saúde esperassem os resultados do Estudo Internacional de Imunoterapia Neonatal (INIS), um ensaio clínico que recrutou 3.493 bebês em 113 unidades neonatais de nove países. É importante notar que 407 bebês do INIS foram recrutados de unidades neonatais da

Argentina, coordenadas pelo Centro Rasarino de Estudios Perinatales (CREP), sob a direção do Dr. E. Abalos. O estudo INIS demonstrou claramente que a IgEV não alcançou as melhoras moderadas esperadas em termos de mortalidade ou deficiência significativa<sup>3</sup>. Quando o INIS foi incluído na meta-análise de Franco et al., a redução aparente<sup>2</sup> na mortalidade desapareceu<sup>1</sup>.

Portanto, 23 anos depois que o primeiro ensaio clínico randomizado controlado de IgEV em recém-nascidos foi publicado em 1988<sup>4</sup>, as evidências atuais indicam que esse produto caro não tem lugar no tratamento da infecção neonatal. A comunidade de profissionais de saúde que oferece cuidado neonatal da América Latina e do mundo merece crédito por ter resistido à introdução generalizada da IgEV até que mais

---

**Veja artigo relacionado  
na página 377**

---

1. MBChB, MRCP, Foundation Director, Winner Centre for Newborn Research, Professor of Neonatal Medicine, NHMRC Clinical Trials Centre, University of Sydney, Sydney, Austrália.

2. Chief Executive Officer, Miracle Babies Foundation, PO Box 95, Austrália.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste editorial.

**Como citar este artigo:** Tarnow-Mordi WO, Cruz M. Evidence-based neonatal medicine in Latin America: what can we learn from the International Neonatal Immunotherapy Study and trials of IVIg? J Pediatr (Rio J). 2012;88(5):369-71.

<http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2238>

evidências confiáveis estejam disponíveis. Globalmente, essa cautela tem impedido milhões de dólares de despesas em um tratamento ineficaz. Isso também ilustra por que outros grandes ensaios clínicos randomizados são necessários para orientar as políticas e assegurar o uso economicamente viável de recursos limitados.

### **Por que a meta-análise de 378 bebês da revisão Cochrane não é confiável?**

Ensaios clínicos pequenos, como os da revisão Cochrane<sup>2</sup>, têm maior probabilidade de serem publicados se mostrarem um resultado positivo. Uma razão para esse “viés de publicação” é que os pesquisadores são menos propensos a escrever pequenos ensaios clínicos com resultados negativos ou submetê-los para publicação<sup>5,6</sup>. Entretanto, o viés de publicação não explica por que a revisão Cochrane anterior mostrou um resultado positivo, já que nenhum ensaio clínico individual foi estatisticamente significativo. A razão para esse resultado enganoso pode ser simplesmente o fato de que ensaios clínicos pequenos são mais vulneráveis ao erro aleatório. Para que os ensaios clínicos perinatais detectem efeitos moderados de forma confiável, eles precisam de milhares, e não centenas de sujeitos<sup>7</sup>. Por exemplo, para que um ensaio clínico mostre, com poder de 90%, que a IgEV reduziu a mortalidade da sepse neonatal de 20 para 15%, com um valor de *p* bicaudal de  $< 0,01$ , seria necessário um total de cerca de 4.500 crianças<sup>7</sup>.

### **Como podemos obter evidências confiáveis mais rapidamente no futuro?**

Os ensaios clínicos perinatais, como o INIS<sup>3</sup>, são vitais para orientar os cuidados de saúde para mães e bebês e proteger os orçamentos de saúde das despesas inúteis. No entanto, apesar da necessidade premente de mais e até maiores ensaios clínicos, na maioria dos países, muito poucos bebês e mulheres grávidas – talvez menos de 1% – são atualmente recrutados para ensaios clínicos randomizados. O INIS levou mais de 14 anos para ser finalizado, desde a concepção inicial até a publicação final. Os autores concluíram que a sepse neonatal continua a ser uma prioridade global e que “há uma necessidade de intensificar os testes de intervenções promissoras em grandes ensaios clínicos internacionais”<sup>3</sup>. Como isso pode ser alcançado na América Latina?

### **Estabelecimento de redes de ensaios clínicos neonatais e perinatais**

Uma estratégia-chave para garantir recrutamento mais abrangente e rápido para os ensaios clínicos é o estabelecimento de Redes de Pesquisa Clínica nacionais, como no Reino Unido<sup>8</sup>. Essas redes têm fornecido infraestrutura essencial para a criação e realização de ensaios clínicos de alta qualidade e outras pesquisas em uma variedade de especialidades ao utilizar equipes de coordenação centrais e periféricas. Como resultado, entre 2006 e 2011, o número de pacientes recrutados para ensaios clínicos e outros estudos na Inglaterra aumentou de cerca de 30.000 para mais de 550.000 por ano<sup>8</sup>. Uma dessas Redes de Pesquisa Clínica é a Medicines for Children Research Network

(MCRN), que apoia ensaios clínicos em uma ampla gama de condições pediátricas e tratamentos, incluindo intervenções não-farmacêuticas, e que inclui uma Rede Neonatal<sup>8,9</sup>. A missão da MCRN inclui a priorização e o planejamento de estudos de alta qualidade sólidos, identificados em colaboração com as crianças, as famílias, os médicos e de financiadores de pesquisa<sup>8,9</sup>. Como um exemplo de seu potencial de recrutamento rápido, a MCRN recrutou cerca de 1.000 crianças para um ensaio clínico de uma vacina contra a gripe suína (H1N1) no prazo de 8 semanas<sup>8</sup>. Os governos latino-americanos, as agências voluntárias e filantrópicas poderiam considerar o estabelecimento de redes semelhantes para trabalhar conjuntamente com os centros coordenares existentes para garantir o recrutamento rápido de bebês e mulheres grávidas em ensaios clínicos perinatais.

### **Contagem do número de pacientes envolvidos em ensaios clínicos a cada ano: um indicador de desempenho**

Outra estratégia para ajudar a estabelecer essas redes é transformar o número de bebês e mulheres grávidas incluídos em ensaios clínicos multicêntricos a cada ano em um indicador de desempenho e disponibilizar recursos para que os hospitais incluam esse dado em seus relatórios juntamente com os indicadores tradicionais, como taxas de infecção hospitalar e tempo de espera nos serviços de urgência ou de cirurgia eletiva<sup>10</sup>.

### **Pais e consumidores bem-informados: defensores potencialmente poderosos dos ensaios clínicos perinatais**

Muitos pais respeitam a necessidade de pesquisa e entendem que os ensaios perinatais têm contribuído com avanços significativos no cuidado de recém-nascidos<sup>11,12</sup>. Muitos pais estão dispostos a deixar seu bebê participar de dois ou mais estudos ao mesmo tempo<sup>13</sup>. Alguns pais não acreditam que obter evidências confiáveis de ensaios clínicos e colocá-las em prática pode levar décadas. Pode-se acelerar o processo, dando aos pais e ao público em geral acesso a e informações sobre ensaios clínicos<sup>11,12</sup>. O apoio dos pais aos ensaios clínicos perinatais pode ser melhorado por meio de apoio de outros pais através da Internet e de mídia social<sup>14</sup> e a possibilidade de discutir quaisquer dúvidas com outros pais.

Uma terceira estratégia é tornar pais, consumidores e médicos parceiros integrais na concepção, realização e implementação dos ensaios clínicos perinatais. Esse é um objetivo explícito da política governamental no Reino Unido, nos Estados Unidos e na Austrália<sup>11,15-17</sup>. Com parcerias sólidas baseadas em confiança, transparência e educação mútua, o maior envolvimento dos pais e consumidores na pesquisa de ensaios clínicos poderia ajudar a desenvolver um *lobby* de leigos bem informados que pressionaria a obtenção dos recursos necessários para resolver as muitas incertezas referentes à proteção da saúde de todos os recém-nascidos na América Latina e no mundo<sup>11,18</sup>. Isso pode ser uma prioridade para as redes médicas locais<sup>19</sup>.

## Referências

1. Franco AC, Torrico AC, Moreira FT, Sa FP, D'Elia HV, Bernardo WM. Adjuvant use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neonatal sepsis: a systematic review with a meta-analysis. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88:377-83.
2. Ohlsson A, Lacy J. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(3):CD001239.
3. INIS Collaborative Group, Brocklehurst P, Farrell B, King A, Juszcak E, Darlow B, et al. *Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin*. *N Engl J Med*. 2011;365:1201-11.
4. Haque KN, Zaidi MH, Bahakim H. *IgM-enriched intravenous immunoglobulin therapy in neonatal sepsis*. *Am J Dis Child*. 1988;142:1293-6.
5. Dickersin K, Chan S, Chalmers TC, Sacks HS, Smith H Jr. Publication bias and clinical trials. *Control Clin Trials*. 1987;8:343-53.
6. Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, Bloom J, Chan AW, Cronin E, et al. *Systematic review of the empirical evidenc of study publication bias and outcome reporting bias*. *PLoS One*. 2008;3:e3081.
7. Tarnow-Mordi W, Kumar P, Kler N. *Neonatal trials need thousands, not hundreds, to change global practice*. *Acta Paediatr*. 2011;100:330-3.
8. Darbyshire J, Sitzia J, Cameron D, Ford G, Littlewood S, Kaplan R, et al. *Extending the clinical research network approach to all of healthcare*. *Ann Oncol*. 2011;22:vii36-43.
9. National Institute for Health Research. Medicines for Children Research Network. <http://www.mcrn.org.uk>. Acesso: 05/09/2012.
10. Australian Government. Australian Institute of Health and Welfare. Myhospitals. <http://www.myhospitals.gov.au/>. Acesso: 05/09/2012.
11. Tarnow-Mordi WO, Cruz M, Wilkinson D. *Evaluating therapeutic hypothermia: parental perspectives should be explicitly represented in future research*. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166:578-9.
12. Healthtalkonline. Why do we have clinical trials in children and young people? [http://www.healthtalkonline.org/medical\\_research/clinical\\_trials\\_parents/Topic/4043/](http://www.healthtalkonline.org/medical_research/clinical_trials_parents/Topic/4043/). Acesso: 05/09/2012.
13. Morley CJ, Lau R, Davis PG, Morse C. *What do parents think about enrolling their premature babies in several research studies?* *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90:F225-8.
14. Miracle Babies Foundation. <http://www.miraclebabies.org.au/>. Acesso: 05/09/2012.
15. United Kingdom. Department of Health. Best Research for Best Health: A New National Health Research Strategy. January 25, 2006. [http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH\\_4127127](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4127127). Acesso: 28/02/2012.
16. Washington AE, Lipstein SH. *The Patient-Centered Outcomes Research Institute - promoting better information, decisions, and health*. *N Engl J Med*. 2011;365:e31.
17. National Health and Medical Research Council; Consumers Health Forum of Australia. Model Framework for Consumer and Community Participation in Health and Medical Research. 2005. [http://www.nhmrc.gov.au/\\_files\\_nhmrc/publications/attachments/r33.pdf?q=publications/synopses/\\_files/r33.pdf](http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/r33.pdf?q=publications/synopses/_files/r33.pdf). Acesso: 05/09/2012.
18. Chalmers I. *What do I want from health research and researchers when I am a patient?* *BMJ*. 1995;310:1315-8.
19. Prociyanoy RS, Silveira RC, Mussi-Pinhata MM, Souza Rugolo LM, Leone CR, de Andrade Lopes JM, et al. *Sepsis and neutropenia in very low birth weight infants delivered of mothers with preeclampsia*. *J Pediatr*. 2010;157:434-8.

Correspondência:  
William O. Tarnow-Mordi  
Tel.: +61 (2) 9845.7375  
E-mail: williamtm@med.usyd.edu.au

## Adolescence: the last frontier

*Adolescência: a última fronteira*

Andrew Bush<sup>1</sup>, Sejal Saglani<sup>2</sup>

Existem três razões pelas quais uma criança pode morrer de um ataque agudo de asma. Primeiro, o tratamento pode não estar disponível – isso geralmente ocorre em áreas com poucos recursos, mas é comum também nos chamados países ricos, que parecem ter erguido barreiras financeiras, privando assim os pobres de atendimento médico para seus filhos<sup>1</sup>. Segundo, o ataque de asma pode ser repentino, e a criança morre antes de receber atendimento médico. Terceiro, pode haver manejo médico deficiente do ataque. Se uma criança com asma aguda grave ainda está viva ao ser internada em um hospital equipado com

uma unidade de terapia intensiva, então a sobrevivência deveria estar praticamente garantida; as mortes ocorrem quando o ataque é mal manejado ou quando a gravidade é subestimada. No entanto, é evidente que, mesmo com tratamento médico perfeito, algumas mortes por asma são inevitáveis<sup>2-9</sup>. Portanto, qualquer morte por asma na infância deveria nos ensinar lições, e essas lições variam de acordo com as circunstâncias.

Lições podem ser aprendidas tanto a partir do exame detalhado das mortes individuais quanto da revisão de grandes conjuntos de dados, embora cada um desses métodos tenha

1. MD, FRCP, FRCPCH. Professor, Paediatric Respirology, Imperial College and Royal Brompton Hospital NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido.  
2. MD, MRCPCH. Clinical Senior Lecturer, Respiratory Paediatrics, Imperial College and Royal Brompton Hospital NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste editorial.

O primeiro autor recebeu apoio financeiro da NIHR Respiratory Disease Biomedical Research Unit da Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust e do Imperial College London.

**Como citar este artigo:** Bush A, Saglani S. Adolescence: the last frontier. *J Pediatr (Rio J)*. 2012.;88(5):371-4.  
<http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2226>