

## QUAIS AS EVIDÊNCIAS EM PEDIATRIA?

Lucia Campos Pellanda

Cardiologista Pediátrica; Doutora em Cardiologia;  
Professora da FFFCMPA; Cardiologista Pediátrica do IC-FUC

Janaína Huber

Pediatra; Residente de Cardiologia Pediátrica do IC-FUC

### IMPORTÂNCIA DOS ESTUDOS EM CRIANÇAS

A realização de estudos clínicos em crianças e adolescentes é fundamental no processo de incorporação de evidências na prática clínica. Há particularidades dessa faixa etária que devem ser consideradas e que só podem ser estudadas com profundidade em crianças, especialmente no que se refere a estudos com enfoques de prevenção e terapêutica.

A primeira vantagem da realização destes estudos é a produção de evidências específicas para esta faixa etária. As crianças apresentam um perfil epidemiológico, em relação às doenças cardiovasculares, completamente diverso do dos adultos, com espectro de gravidade das doenças também completamente diverso. Além disto, apresentam respostas muito diferentes a fármacos, por questões metabólicas e próprias do desenvolvimento, o que torna sua reação a uma determinada intervenção terapêutica menos previsível quando estão disponíveis apenas evidências de estudos em adultos. Em relação às intervenções preventivas, as diferenças de prevalências tornam quase impossível avaliar o impacto das intervenções em crianças, tomando por base estudos realizados apenas em adultos.

A segunda vantagem importante refere-se à possibilidade de estudar determinados elementos de risco sem a presença de fatores de confusão comuns no adulto, como tabagismo ou doença prévia.

Os benefícios da prática de estudos em crianças podem ser considerados sob o ponto de vista individual e social.

Para o indivíduo, participar de estudos clínicos, principalmente em ensaios clínicos randomizados com enfoque terapêutico ou de prevenção, traz benefícios como o acesso ao melhor padrão de tratamento disponível, o acesso a serviços de saúde de referência que em geral são responsáveis por pesquisa na faixa pediátrica, a possibilidade de receber tratamento com monitoração cuidadosa no contexto do ensaio clínico e o contato com outros pacientes portadores da mesma condição patológica<sup>1</sup>.

Para a sociedade, o possível impacto é a redução da morbimortalidade de uma das doenças mais comuns e com maior carga da atualidade. Relativos à prevenção da aterosclerose, os resultados tendem a ser observados em uma perspectiva de mais longo prazo, o que dificulta a estimativa de seu impacto para a sociedade.

### EVIDÊNCIAS EM CARDIOLOGIA PEDIÁTRICA

As revisões sistemáticas em cardiologia pediátrica são infreqüentes e somente permitem tomar decisões baseadas em evidências para tratamento de canal arterial patente em prematuro (uso de indometacina) e para tratamento da doença de Kawasaki. Há conclusões insuficientes nas revisões sistemáticas sobre febre reumática e obesidade infantil. Muitas intervenções em cardiologia pediátrica permanecem sem adequado suporte de evidências. Não há revisões sistemáticas sobre insuficiência cardíaca, choque,

hipertensão, cardiopatias congênitas e arritmias em pediatria. As diretrizes clínicas incorporam as revisões sistemáticas, recomendando estratégias que estão apoiadas em evidências científicas fortes, quando disponíveis, e realização de futuros estudos, quando a evidência científica é inadequada<sup>2</sup>.

As dúvidas que surgem em cardiologia pediátrica são sobre novos tratamentos, novos testes diagnósticos, efeitos prejudiciais de uma intervenção, prognóstico de uma patologia etc. São consultados livros-texto, revistas e colegas com maior experiência. Os livros-texto, por demora no processo editorial, podem conter informações obsoletas. Há muitos artigos publicados, mas poucos consensos. São realizados muitos procedimentos diagnósticos e terapêuticos que não estão validados em estudos científicos. Muitas vezes, são extrapolados de estudos realizados somente em adultos, antes da comprovação de eficácia e segurança em crianças<sup>2,3</sup>.

Em adultos, o tratamento da hipertensão arterial sistêmica, que é fator de risco para doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral e doença renal, reduz a incidência dessas complicações. No entanto, esses eventos virtualmente não existem em crianças. São necessários estudos com duração muito maior<sup>4</sup>.

Por ausência de análises em seguimento adequado, não foi encontrada ainda ligação entre hipercolesterolemia em crianças e doença cardiovascular em adulto (exceto para hipercolesterolemia familiar homocigótica), nem resultados de prevenção de doença cardiovascular no adulto se ocorreu tratamento iniciado na infância. Também não se evidenciou se tratamento de dislipidemia em criança é seguro em muito longo prazo<sup>4</sup>.

Para estratégia de tratamento de insuficiência cardíaca, podem ser utilizados (*ou observados?*) como desfechos a morte e o transplante cardíaco, assim como teste de capacidade de exercício em crianças maiores e fatores como hospitalizações, necessidade de medicações e capacidade funcional<sup>4</sup>. Não está bem definida a eficácia das medicações para tratamento de insuficiência cardíaca em crianças; elas são utilizadas baseadas em ensaios clínicos realizados com adultos<sup>8</sup>.

A melhor maneira de investigar uma criança que teve um sopro cardíaco diagnosticado pelo seu pediatra é duvidosa. Realizar eletrocardiograma e radiograma de tórax em todos os pacientes com sopro cardíaco não é uma ferramenta custo-efetiva, segundo alguns autores (ver Tabela 1). Encaminhar todos os pacientes com sopro para um cardiologista tem alto custo (estimado, nos Estados Unidos, em \$38,000 para cada caso patológico), mas são detectadas 95% das lesões. Realizar ecocardiograma em todos os pacientes com sopro também tem alto custo (estimado em \$158,000 para cada caso patológico), mas são detectadas 100% das lesões<sup>9</sup>.

Baseado em evidências, encaminhamento de pacientes de centros de cardiologia pediátrica de pequeno volume para centros de volume maior volume resulta em redução da mortalidade após cirurgia de cardiopatia congênita<sup>10</sup>.

A tabela 2 lista alguns dos temas controversos em cardiologia pediátrica.

Tabela 1: Custo-efetividade na investigação de sopro cardíaco detectado pelo pediatra\*:

Estratégia	Custo do estudo	% de lesões detectadas
Selecionar pacientes para serem encaminhados para cardiologista	\$72	82%
Selecionar pacientes para ecocardiograma	\$133	86%
Solicitar eletrocardiograma e radiograma de tórax e selecionar para cardiologista	\$137	83%
Encaminhar todos para cardiologista	\$174	95% (\$38,000/ caso)
Solicitar eletrocardiograma e radiograma de tórax e selecionar para ecocardiograma	\$200	88%
Encaminhar todos para ecocardiograma	\$332	100% (\$158,000/ caso)

\* tabela adaptada de *Evidence-Based Pediatrics Web Site, University of Michigan Health System*

Tabela 2: Exemplos de tópicos controversos em cardiologia pediátrica:

Comunicação interventricular perimembranosa pequena: Deve ser ocluída? Se for optado por oclusão, realizar por cirurgia ou via percutânea?
Comunicação interatrial: Ocluir por cirurgia ou via percutânea? Se for optado por via percutânea, qual o resultado e as complicações a longo prazo?
Pacientes pós-cirurgia de Fontan: Anticoagular? Qual a melhor forma?
Cirurgia de Ross: Em criança e adulto jovem?
Correção de Tetralogia de Fallot: Qual o melhor momento?
Transposição de grandes vasos congenitamente corrigida: Qual a melhor abordagem?
Estenose aórtica crítica e síndrome da hipoplasia do coração esquerdo: Intervenção fetal?
Síndrome da hipoplasia do coração esquerdo: Procedimento híbrido ou cirurgia de Norwood?
Coarctação da aorta nativa: Qual o procedimento de escolha?
Ventrículo esquerdo: É treinável após um ano de idade?
Angiotomografia e ressonância nuclear magnética: Qual o melhor exame e em que situações?
Valvoplastia aórtica com balão: Em crianças maiores de um ano?

## DIFICULDADES PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS EM CRIANÇAS

A quantidade de crianças arroladas em estudos clínicos em geral é pequena, pois muitas condições são incomuns, e os pais têm dificuldade em aceitar que seus filhos participem<sup>3</sup>. Um estudo clínico sobre cardiopatia congênita necessita um grande número de pacientes para ter poder estatístico suficiente para mostrar um efeito de 10 a 20% na mortalidade<sup>4</sup>. Mas existem cardiopatias com mortalidade maior do que outras.

Outros desfechos "duros", como o infarto do miocárdio ou o acidente vascular cerebral, como já mencionado, são extremamente raros em pacientes pediátricos, o que torna muito difícil avaliar a significância clínica das intervenções em estudos de curta duração. É especialmente problemática a avaliação do impacto de intervenções de prevenção primordial e primária da aterosclerose. Assim, definir desfechos adequados para assegurar a efetividade ou o risco de uma determinada intervenção em crianças é desafio premente.

Em geral, os estudos em crianças limitam-se à avaliação de desfechos secundários ou substitutos, como alterações na pressão arterial ou níveis lipídicos ou outros fatores etiológicamente

relacionados. A validade de desfechos secundários é muito difícil de demonstrar, de modo geral, e especialmente na pediatria, onde os desfechos clínicos reais muitas vezes estão muito distantes, na linha do tempo, dos desfechos secundários utilizados<sup>5</sup>. Alguns desfechos potenciais a serem considerados em crianças são a medida quantitativa de disfunção endotelial, a avaliação da espessura intimal das carótidas e a presença de calcificações coronarianas à tomografia<sup>5</sup>.

Em relação a estudos sobre agentes farmacológicos em pediatria, deve-se levar em consideração também o crescimento e o desenvolvimento infantis. Desfechos de crescimento incluem medidas de peso e altura ajustados para a idade, IMC, maturação sexual (inclusive por dosagem de hormônios sexuais), desenvolvimento psicomotor e intelectual<sup>5</sup>.

Os riscos potenciais para a participação de crianças em ensaios clínicos devem ser considerados cuidadosamente: efeitos de fármacos, dietas e outras intervenções sobre o crescimento e desenvolvimento orgânico, possíveis seqüelas da exposição excessiva ao ambiente dos serviços de saúde, monitoração intensiva, medo, desconforto, dor e tamanho das amostras coletadas (por exemplo, volume das amostras de sangue em bebês prematuros e crianças pequenas).

Além disto, há a circunstância única de que os pais devem fornecer anuência para a participação da criança, o que torna a obtenção do consentimento informado bem mais complexa. Os pais em geral têm maior facilidade de concordância para a sua própria participação em estudos do que para a de seus filhos, e referem grande preocupação com os possíveis riscos futuros da terapia, apesar dos benefícios percebidos em curto prazo. É recomendável que seja solicitado também o consentimento da própria criança, quando possível.<sup>6</sup>

Em estudos buscando o mais adequado tratamento da doença de Kawasaki, os desfechos utilizados têm sido as alterações de coronárias e suas seqüências, mas estas não são comuns, e há poucas crianças em risco<sup>7</sup>.

## PERSPECTIVAS

A realização de estudos adicionais para o conhecimento e manejo das seqüências de lesões ateroscleróticas em crianças é necessária, incluindo: influência das condições socioeconômicas, gênero e etnia nos fatores de risco para DCV; investigação dos efeitos da desnutrição durante o desenvolvimento fetal na fisiologia e no metabolismo em diferentes populações; caracterização da relação entre genótipos específicos, risco para DCV e resposta ao tratamento; desenvolvimento de estratégias efetivas para reduzir os fatores de risco nas famílias e programas voltados para a escola e a comunidade; avaliação da eficácia e da terapia para reduzir fatores de risco; validação de desfechos substitutos<sup>11-14</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Caldwell PHY, Murphy SB, Butow PN, Craig JC. Clinical trials in children. *Lancet* 2004; 364:803-811.
- Javier González-de Dios, Albert Balaguer-Santamaría, Carlos Ochoa-Sangrador. Utilidad de la Colaboración Cochrane en la cardiología pediátrica. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58:1093-1106.
- Patrina H Y Caldwell, Sharon B Murphy, Phyllis N Butow, Jonathan C Craig. Clinical trials in children. *Lancet* 2004; 364:803-11.
- Alan R. Sinaiko, Ronald M. Lauer, Stephen P. Sanders. End points for cardiovascular drug trials in pediatric patients. *Am Heart J* 2001;142:229-32.
- Sinaiko A.R., MD, Lauer R.M, MD, Sanders S.P., MD. End points for cardiovascular drug trials in pediatric patients. *Am Heart J* 142: 229-232; 2001.
- Royal College of Pediatrics and Child Health. Guidelines for the ethical conduct of medical research involving children. *Arch Dis Child* 2000;82: 177-182.

7. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, *et al.* The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986; 315:341-7.
8. David Rosenthal, Maryanne R.K. Chrisant, Erik Edens, Lynn Mahony, Charles Canter, *et al.* International Society for Heart and Lung Transplantation: Practice Guidelines for Management of Heart Failure in Children. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:1313-33.
9. Yi MS, Kimball TR, Tsevat J, Mrus JM, Kotagal UR. Evaluation of heart murmurs in children: Cost-effectiveness and practical implications. *Journal of Pediatrics* 2002;141: 504-11.
10. Steven W. Allen, Kimberlee Gauvreau, Barry T. Bloom, Kathy J. Jenkins. Evidence-Based Referral Results in Significantly Reduced Mortality After Congenital Heart Surgery. *Pediatrics* 2003;112:24-28.
11. Lenfant C., MD. Report of the Task Force on Research in Pediatric Cardiovascular Disease. *Circulation* 106: 1037-1042; 2002.
12. Smyth RL. Research with children. [editorial] *BMJ* 2001; 322:1377-8.
13. Kipper DJ, Goldim JR. A pesquisa em crianças e adolescentes. [editorial] *Jornal de Pediatria* 1999; 75:211-212.
14. Committee on Drugs. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. *Pediatrics* 1995; 95:286-294.