

COMO MELHORAR O RECRUTAMENTO DE PACIENTES EM ESTUDOS CLÍNICOS?

Qualificação científica e, em GCP (Good Clinical Practices), disponibilidade de pacientes e de tempo, recursos adequados, equipe treinada, boa comunicação com o CEP (Comitê de Ética em Pesquisa) e adequado seguimento do protocolo são alguns dos pré-requisitos para a participação em grandes estudos clínicos multicêntricos. Mesmo com todos estes requisitos preenchidos, muitas vezes o baixo recrutamento de pacientes acaba sendo uma barreira significativa, evitando que se alcance a eficiência desejada no desenvolvimento clínico de um novo medicamento. Via de regra, a previsão de inclusão de pacientes é mais otimista do que mostra, posteriormente, a realidade.

Uma das possíveis soluções para esse problema é o estabelecimento de boas práticas de recrutamento de pacientes (GRP – Good Recruitment Practice), isto é, um conjunto de princípios e procedimentos que complementam as regras de GCP, uma vez que estas não abrangem em profundidade as questões relativas à seleção e recrutamento de pacientes^{1,2}.

Esta análise passa pela avaliação dos fatores determinantes do baixo volume de pacientes incluídos em estudos clínicos. A falta de conhecimento sobre o tema ainda é um empecilho importante, pois não está claro para a população em geral que a realização de estudos clínicos adequadamente conduzidos é absolutamente essencial para a introdução de novos medicamentos, mais eficazes e/ou menos tóxicos que os já disponíveis.

É neste sentido que os princípios de GRP podem ajudar, sendo que o seu objetivo final é o benefício dos pacientes, tanto aqueles que participam das pesquisas como os demais que, posteriormente, receberão um tratamento mais adequado, através da descoberta de novas terapêuticas. Estes princípios têm seu foco na informação e comunicação ao paciente, que deve ser clara, balanceada e não-coerciva. O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) deve ser escrito em linguagem adequada e, tão importante quanto isto, o proces-

so de submissão do consentimento ao potencial paciente deve ser muito claro e transparente. O próprio desenho do estudo deve passar por uma avaliação de factibilidade, questionando-se se os pacientes que preencherão os critérios de inclusão e exclusão do protocolo de fato existem. Além disso, a relação médico-paciente deve ser, como em todo exercício da medicina, inquestionavelmente ética, na qual o investigador deve se sentir totalmente confortável com a intervenção proposta. Incentivos podem, eventualmente, ser oferecidos aos pacientes, tais como vale-refeição ou vale-transporte, desde que previamente aprovados pelo respectivo CEP e obviamente dentro de critérios razoáveis, isto é, não-coercivos e balanceados versus as exigências do protocolo. O mesmo vale para anúncios, que também devem ser previamente aprovados pelo CEP local. Uma sugestão final seria “sempre ter como objetivo pessoal incluir mais pacientes do que o comprometido”. Pode ser um bom conselho.

SONIA MANSOLDO DAINESI

Referências

1. Yee J. Setting a standard for patient recruitment. GCPj mar 2003. p.2426.
2. Code of Federal Regulations. ICH guidelines. Philadelphia: Clinical Research Resources; 2002.

Obstetrícia

SULFATO DE MAGNÉSIO (MgSO₄) NO TRATAMENTO E PREVENÇÃO DA ECLÂMPSIA: QUAL ESQUEMA ADOTAR?

A eclâmpsia, definida como o surgimento de convulsão tônico-clônica em gestantes com pré-eclâmpsia, foi a principal causa de mortalidade materna em todo mundo e continua sendo uma das complicações obstétricas mais graves em nosso meio. Historicamente, no início, a eclâmpsia foi tratada com a sangria materna, no intuito de eliminar a “toxina” presente na doença, e posteriormente com drogas anti-hipertensivas e anticonvulsivantes deixando, muitas vezes, o feto evoluir a óbito. Em seguida, com o aprofundamento dos conhecimentos fisiopatológicos referentes à má

adaptação placentária, a interrupção da gravidez passou a ser o tratamento de escolha. Porém, o marco na prevenção e no tratamento das convulsões na eclâmpsia foi o uso do sulfato de magnésio (MgSO₄), que provou ser mais eficiente que os anticonvulsivantes clássicos como a fenitoína e benzodiazepínicos, tanto na interrupção da crise convulsiva como na diminuição de suas recorrências (The Eclamptic Trial Collaborative Group 1995). Um grande estudo mundial multicêntrico (“Magpie trial”) consolidou os benefícios do MgSO₄ na eclâmpsia, além de demonstrar boa tolerância tanto materna como fetal (The Magpie Trial Collaborative Group). Porém, a dúvida persiste quanto ao esquema a ser realizado. Em 1955, Pritchard descreveu o esquema terapêutico intramuscular para eclâmpsia e pré-eclâmpsia grave utilizando dose de ataque de 4 g intravascular associada a 10 g intramuscular, seguida pela dose de manutenção de 5 g intramuscular a cada 4 horas. Zuspan, em 1966, descreveu o esquema endovenoso utilizando 4 g intravascular seguido de 1-2 g/h em bomba de infusão. Como a principal complicação do esquema intramuscular proposto por Pritchard era a dor e o risco de hematomas e abscessos (0,5%), o esquema endovenoso de Zuspan tornou-se recomendado em vários centros do mundo. Contudo, a principal limitação do esquema endovenoso foi a necessidade de equipamentos adequados (bomba de infusão) e de maior treinamento da equipe médica. Além disso, Sibai e cols, em 1984, observaram níveis séricos maternos significativamente menores no esquema proposto por Zuspan, o que seria níveis subterapêuticos. Assim, esses autores propuseram aumentar a dose para 6 g de ataque e para 3 g/h de manutenção.

Como o esquema proposto por Sibai apresenta doses altas de MgSO₄ e próximas aos níveis tóxicos, poucos se estimularam a utilizá-lo, o que necessita ainda de novas investigações. O esquema intramuscular de Pritchard continua tendo algumas vantagens sobre o esquema de Zuspan, justificando a sua preferência em nosso meio. A primeira é a sua simplicidade, não necessitando de equipamentos sofisticados e bombas de infusão. Como demonstrado por Sibai et al. (1984), esse esquema confere níveis séricos maternos mais próximos do terapêutico

que o esquema de Zuspan. Além disso, o esquema intramuscular permite um transporte mais seguro das pacientes de um centro secundário a outro terciário e/ou quaternário. Sendo a farmacologia e a farmacocinética do $MgSO_4$ bem conhecidas no esquema intramuscular preconizado por Pritchard, a intoxicação, a qual costuma ser rara, pode ser facilmente identificada através da avaliação clínica, da diurese materna e dos reflexos patelares, sem a necessidade de se dosar a magnesemia da gestante, e revertida com o seu principal antídoto, o gluconato de cálcio. Assim, o esquema de Pritchard é o preferido para casos de eclâmpsia em nosso meio, enquanto não houver comprovação científica da superioridade e dos benefícios do uso intravenoso do $MgSO_4$, após adequação da dose administrada por essa via.

RODRIGO RUANO
ELIANE A. ALVES
MARCELO ZUGAIB

Referências

1. Magpie Trial Collaboration Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002; 359(9321):1877-90.
2. Pritchard JA. The use of the magnesium ion in the management of eclamptogenic toxemias. *Surg Gynecol Obstet* 1955; 100(2):131-40.
3. Zuspan FP. Treatment of severe pre-eclampsia and eclampsia. *Clin Obstet Gynecol*. 1966; 9(4):954-72.
4. Sibai BM, Graham JM, McCubbin JH. A comparison of intravenous and intramuscular magnesium sulfate regimens in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1984; 150(6):728-33.

Pediatria

QUANDO INDICAR O PALIVIZUMAB (SYNAGIS[®]) NA PROFILAXIA DA INFECÇÃO DO TRATO RESPIRATÓRIO INFERIOR PELO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO?

As infecções do trato respiratório inferior pelo vírus sincicial respiratório (VSR) constituem uma das patologias mais frequentes e graves nos primeiros meses de vida, principalmente em crianças menores de seis semanas de idade, em recém-nascidos pré-termo e naqueles portadores de displasia broncopulmonar (DBP), cardiopatias congênitas graves e imunodeficiências. São consideradas uma das causas mais importantes de mortalidade nesta faixa etária nos países desenvolvidos³, além de serem mais comuns durante o outono e o inverno. As indicações precisas do emprego do Synagis[®] na prevenção da infecção do trato respiratório inferior pelo VSR são aquelas recomendadas pela Academia Americana de Pediatria e que seguem abaixo (American Academy of Pediatrics, 1998):

- Profilaxia de crianças até dois anos de idade, com DBP e que tenham necessitado de oxigênio suplementar ou terapêutica com esteróide, broncodilatador ou diurético nos últimos seis meses que antecederam a estação do VSR.
- Nas crianças pré-termo nascidas com idade gestacional ≤ 28 semanas e que tenham até 12 meses de idade ao início da estação do VSR.

- Nas crianças pré-termo nascidas com idade gestacional entre 29 e 32 semanas e que tenham até seis meses de idade ao início da estação do VSR.
- Deve ser considerado naquelas crianças nascidas com idade gestacional entre 32 e 35 semanas, sem DBP, que apresentem fatores de risco para doença grave por VSR e que tenham até seis meses de idade ao início da estação do vírus.

RENATA AMATO VIEIRA

EDNA MARIA DE ALBUQUERQUE DINIZ

FLÁVIO ADOLFO COSTA VAZ

Referências

1. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases; Committee on Fetus and Newborn. Prevention of respiratory syncytial virus infections: indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. *Pediatrics* 1998; 102:1211-6.
2. Atkins JT, Karimi P, Morris BH, McDavid G, Shim S. Prophylaxis for respiratory syncytial virus with respiratory syncytial virus-immunoglobulin intravenous among preterm infants of thirty-two weeks gestation and less: reduction in incidence, severity of illness and cost. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:138-43.
3. Berman S. Epidemiology of acute respiratory infections in children of developing countries. *Rev Infect Dis* 1991; 13(Suppl 6):454-62.
4. Vieira RA, Diniz EMA, Vaz FAC. Clinical and laboratory study of newborns with lower respiratory tract infection due to respiratory viruses. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 13(5): 341-50.