



PARA PAIS SOBRE

ENSAIOS

CLÍNICOS



**FUNDAÇÃO
RUI OSÓRIO
DE CASTRO**

PELA ONCOLOGIA PEDIÁTRICA

GUIA

PARA PAIS SOBRE

ENSAIOS CLÍNICOS



Esta publicação foi adaptada de *A Parent's Guide to Clinical Trials* (© 2020) da American Childhood Cancer Organization's (ACCO) e usado com sua permissão

FICHA TÉCNICA

VERSÃO ORIGINAL

AUTOR:

Adam Cohen, MS, MD, Howard Colman, MD, PhD.

EDIÇÃO:

Ruth I. Hoffman, MPH

Copyright © 2020 American Childhood Cancer Organization®
(ACCO)

VERSÃO PORTUGUESA

TRADUÇÃO:

Fundação Rui Osório de Castro

REVISÃO TÉCNICA E ADAPTAÇÃO:

Dr. Manuel Brito e Dr. Ximo Duarte

DESIGN E ILUSTRAÇÕES:

Suzana Carneiro

Este guia foi escrito com o objectivo de disponibilizar informação sobre cancro pediátrico e não deve ser usado como alternativa a um conselho profissional. Consulte sempre o seu médico.

DECLARAÇÃO DE ADAPTAÇÃO

Esta publicação foi adaptada do guia *A Parent's Guide to Clinical Trials* uma publicação da *American Childhood Cancer Organization's* (ACCO) e usada com sua permissão. A tradução é da responsabilidade da Fundação Rui Osório de Castro. A publicação teve o apoio da **IM Gestão de Ativos** e será utilizada com o intuito de informar pais de crianças que se deparam com a possibilidade de entrar em ensaios clínicos. Além da versão impressa distribuída pela Fundação Rui Osório de Castro, o Guia para os Pais sobre Ensaios Clínicos está também disponível para download e impressão no Portal de Informação Português de Oncologia Pediátrica, um projecto informativo da Fundação Rui Osório de Castro (www.pipop.info) *A Parent's Guide to Clinical Trials* é propriedade da American Childhood Cancer Organization's (@2020)

ÍNDICE

PÁG.

- 05 INTRODUÇÃO
- 06 O QUE É UM ENSAIO CLÍNICO?
- 06 O QUE NÃO É CONSIDERADO UM ENSAIO CLÍNICO?
- 07 QUALIDADES DE UM BOM ENSAIO CLÍNICO
- 08 FASES DOS ENSAIOS CLÍNICOS
- 16 CONSENTIMENTO E CONCORDÂNCIA
- 17 EFEITOS SECUNDÁRIOS NOS ENSAIOS CLÍNICOS
- 18 OS DIREITOS DOS PARTICIPANTES EM ENSAIOS CLÍNICOS
- 18 PERGUNTAS A FAZER AO MÉDICO DO SEU FILHO?
- 19 CONCLUSÃO
- 19 RECURSOS ÚTEIS SOBRE ENSAIOS CLÍNICOS

A IMPORTÂNCIA
DE ESTAR INFORMADO



TOMAR AS DECISÕES CERTAS PARA O SEU FILHO

Uma parte importante da evolução dos tratamentos no cancro pediátrico deve-se à realização de ensaios clínicos. Os ensaios clínicos são estudos de investigação controlada que podem testar novos medicamentos ou dispositivos, ou novas combinações de medicamentos já existentes, de forma a melhorar o tratamento padrão já disponível, chamado habitualmente de tratamento *standard*.

Por vezes os pais deparam-se com a possibilidade de inscreverem o seu filho num ensaio clínico.

Os pais que conhecem a terminologia e que percebem o objectivo dos ensaios clínicos encontram-se mais bem preparados para tomar uma decisão informada relativamente ao tratamento a prosseguir.

Cada criança é única e as decisões relativas ao seu tratamento são também únicas.

O QUE É UM ENSAIO CLÍNICO?

UM ENSAIO CLÍNICO É UMA FORMA DE TESTAR NOVOS TRATAMENTOS.

Os ensaios clínicos são realizados para perceber:

- Se o tratamento é seguro;
- Se o tratamento tem o efeito nas células cancerígenas que os investigadores acham que vai ter;
- Se é eficaz a destruir células cancerígenas, a diminuir os tumores, a atrasar o crescimento das células cancerígenas ou dos tumores, ou a aumentar o tempo de vida.

Um ensaio clínico é um estudo científico que tem de seguir algumas regras para garantir a segurança do doente e para assegurar que os resultados obtidos são verdadeiros e não frutos do acaso ou bias.

Um ensaio clínico pode testar diferentes tipos de tratamentos experimentais incluindo:

- Um novo medicamento;
- Uma nova combinação de medicamentos (que podem incluir medicamentos novos ou já existentes);
- Uma nova tecnologia;
- Um medicamento já usado num novo formato ou novo público alvo.

Há vários tipos de ensaios clínicos. Quando vão participar num ensaio clínico é importante saber:

- Que tipo de ensaio é;
- Qual o seu objectivo;
- O que é novo e experimental no ensaio.

Os ensaios clínicos são uma parte essencial da investigação médica. Sem ensaios clínicos a evolução do conhecimento médico seria mais lenta e novos tratamentos, que poderão eventualmente salvar ou melhorar a vida de doentes com cancro no futuro, não seriam identificados.

Em Portugal todos os ensaios clínicos têm de ser aprovados pela Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC). Os ensaios que envolvam medicamentos têm de ser aprovados pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Central Nacional do Medicamento e Dispositivos Médicos - Infarmed)

O QUE NÃO É CONSIDERADO UM ENSAIO CLÍNICO?

Os ensaios clínicos detêm características específicas para serem considerados estudos científicos bem desenhados.

Nem todos os estudos são ensaios clínicos. De seguida, damos exemplos de estudos que não são ensaios clínicos e explicamos algumas das características de um bom ensaio clínico.

Os ensaios clínicos estudam um grupo pré-determinado de pessoas num tratamento pré-determinado, e usam análise estatística para avaliar os resultados. Descrições de casos clínicos ou series de casos são feitos por médicos com base nos resultados de um tratamento específico observado em alguns doentes. Estas descrições de casos de um ou mais doentes podem ser úteis a outros médicos, no entanto não são verdadeiros ensaios clínicos. Não existindo um número suficiente de doentes a fazer um tratamento específico, nem um tratamento comparador para se perceber se os resultados foram obtidos por causa do tratamento ou por causa de outro factor desconhecido, não possibilita a validação dos resultados.

Como todos gostamos de um final feliz, os exemplos de doentes que parecem responder aos tratamentos têm mais probabilidade de serem publicados do que aqueles que não responderam.

Estudos retrospectivos também não são verdadeiros ensaios clínicos, mas geralmente fornecem mais dados e confiabilidade do que as descrições de casos. Estudos retrospectivos olham para trás no tempo para estudar um grupo de doentes com a mesma doença, com o mesmo tratamento ou com diversos tratamentos. Estudos retrospectivos não são ensaios clínicos porque o grupo de pessoas e o tratamento não foi definido antes do tratamento ser iniciado. Estes estudos não deixam de ter importância porque relatam resultados e/ou efeitos secundários da prática clínica real fora de um ensaio clínico. No entanto, podem estar enviesados porque o tratamento escolhido pelos médicos leva em conta os doentes que estão a tratar. Por exemplo: pessoas saudáveis tendem a receber tratamentos mais agressivos, e pessoas saudáveis têm tendência a viver mais. Mas isto não quer dizer que tratamentos mais agressivos façam as pessoas viver mais.

QUALIDADES DE UM BOM ENSAIO CLÍNICO

Um ensaio clínico bem desenhado precisa de incluir:

- Uma pergunta clara para investigação;
- Uma hipótese;
- Uma população bem definida;
- A descrição do tratamento para que todos no ensaio sejam tratados exactamente da mesma forma;
- Um plano de seguimento (*follow up*) que descreva quantas vezes os efeitos do tratamento serão avaliados;
- Um plano estatístico que descreva como é determinada, no fim do ensaio, a resposta à pergunta inicial;
- E habitualmente pelo menos uma randomização: ie – um ponto de um ensaio onde um grupo de doentes faz um tratamento e outro grupo (que deve ter características idênticas ao primeiro) faz outro.

Uma pergunta clara para investigação descreve o objectivo do ensaio clínico.

Exemplos de uma pergunta clara:

- Com que frequência é que as pessoas que tomam este medicamento experienciam efeitos secundários graves?
- Com que frequência é que o tumor diminui nas pessoas que tomam este medicamento?
- Qual medicamento faz com que as pessoas com este tipo de cancro vivam mais?

UMA PERGUNTA CLARA PREVINE A MÁ INTERPRETAÇÃO DE RESULTADOS NÃO ESPERADOS QUE POSSAM SER PROVOCADOS POR ACASO.

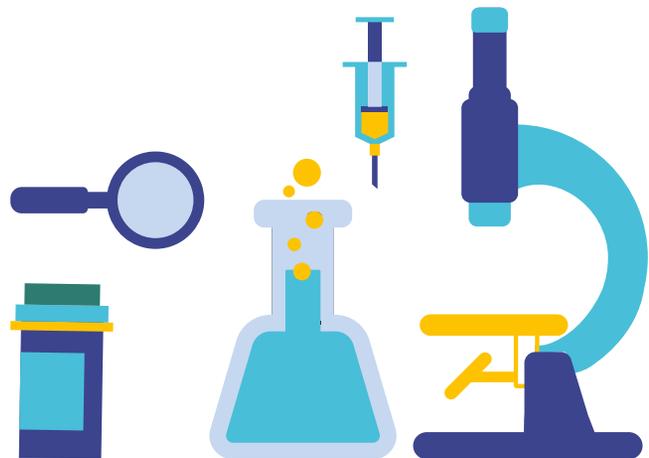
A hipótese é a resposta prevista pelo investigador à pergunta definida. A hipótese esclarece o quão seguro ou eficaz o tratamento será para que o ensaio seja considerado um sucesso.

A hipótese também torna claro saber se o ensaio não teve o sucesso esperado, para que tratamentos que não sejam seguros ou eficazes não sejam estudados novamente.

Os ensaios clínicos são conduzidos em populações específicas bem definidas. A população pode ser limitada por diagnósticos específicos (cancros), idades, níveis de sintomas, saúde em geral, ou outros factores. Estas limitações são os critérios de inclusão ou exclusão. Por exemplo, um ensaio clínico em gliomas do tronco cerebral pode incluir adultos e crianças, só crianças abaixo dos 18, ou só crianças abaixo do 12, etc. A maioria, mas não todos, dos ensaios clínicos requer que o participante tenha um funcionamento normal do fígado e dos rins e exclua, doentes com outros problemas graves de saúde ou vários tipos de cancro.

Limitar a população nos ensaios clínicos ajuda a assegurar a validade científica do ensaio. No entanto, os resultados de tal ensaio podem não ser aplicáveis a doentes fora destes limites. Por exemplo, os resultados de um ensaio clínico que aceite adultos com gliomas do tronco cerebral podem não se aplicar a crianças com a mesma patologia que foram excluídas desse ensaio. Os resultados de um ensaio que exclua doentes com insuficiência renal pode não ser aplicável a doentes com insuficiência renal.

O ensaio clínico tem de ter definido um plano de tratamento, um plano de seguimento e um plano estatístico antes do início do ensaio. Isto assegura que todos os participantes no ensaio sejam tratados da mesma forma e que os médicos que conduzem o ensaio não alterem tratamentos ou procedimentos para que os resultados sejam melhores do que de facto são. No limite, pode restringir a actuação do médico porque os testes e os tratamentos têm de ser feitos em determinados *timings* sendo por isso pouco flexível.



FASES DOS ENSAIOS CLÍNICOS

As fases dos ensaios clínicos correspondem aos diferentes patamares de teste que um medicamento percorre até à sua aprovação. Para os doentes com cancro, as fases dos ensaios clínicos são fase 0, fase I, fase II, ou fase III.

Por vezes estas fases são denominadas também por fase 0, 1, 2 ou 3.

FASE
0

Testa se um medicamento consegue penetrar a célula cancerígena e se atinge o alvo pretendido

FASE
I

Testa qual a dose adequada a dar

FASE
II

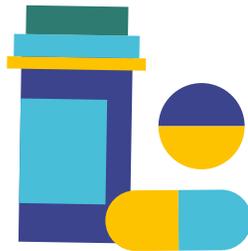
Testa se um medicamento é eficaz contra um determinado tipo de cancro e avalia efeitos secundários

FASE
III

Testa para provar em definitivo se o tratamento funciona, numa determinada população

FASE 0

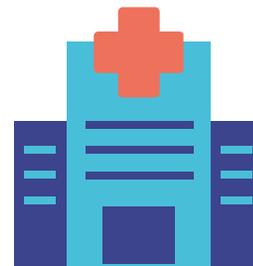
A fase 0 de um ensaio clínico é normalmente realizada muito precocemente no estudo de um novo medicamento. A fase 0 testa se um medicamento consegue penetrar a célula cancerígena e se atinge o alvo pretendido. Por exemplo, se um novo medicamento é desenvolvido para inibir o crescimento da proteína EGFR, esta fase do estudo pode olhar para a actividade da proteína EGFR no tumor antes e depois do tratamento com esse medicamento.



A fase 0 de um ensaio clínico normalmente requer uma cirurgia para obter uma amostra do tumor depois do tratamento. No entanto, dependendo do medicamento e do resultado esperado, testar os efeitos dos medicamentos pode também ser feito através de amostras de sangue ou outros tecidos. Uma forma comum de realizar ensaios de fase 0 é ter alguém a tomar um medicamento uma semana antes da cirurgia planeada e depois usar parte do tumor extraído durante a cirurgia para perceber qual o efeito do medicamento no tecido.

É importante que os pais percebam que em ensaios de fase 0

normalmente não existem benefícios individuais. Estes estudos são realizados numa fase muito inicial do desenvolvimento de um medicamento antes de uma dose óptima estar definida, com um tratamento realizado por um curto período de tempo.



Estes estudos, eventualmente, permitem uma melhor compreensão de como o medicamento funciona. E ajudam a planejar futuros ensaios com um esforço de acelerar o processo de descoberta de um medicamento. Os estudos de fase 0, geralmente não são aplicáveis a doentes com tumores não operáveis e muito raramente são realizados em crianças.

FASE

Os ensaios clínicos de fase I são realizados quando se inicia a utilização de um novo medicamento ou uma nova combinação de medicamentos para encontrar a dose segura a indicar.

Os ensaios clínicos de fase I também testam quanto tempo o medicamento fica no corpo, como o corpo o processa e como o corpo se livra do mesmo.

Existem alguns testes clínicos extra habitualmente exigidos em estudos de fase I como análises ao sangue, à urina, electrocardiogramas, etc. Estes testes não só analisam a toxicidade nos diferentes órgãos, mas também permitem perceber quanto tempo o medicamento fica no corpo e quanto tempo o corpo demora a livrar-se dele.

Para medicamentos de quimioterapia tradicionais, os estudos de fase I normalmente têm o objectivo de definir qual é a dose máxima tolerada. A dose máxima tolerada é a dose mais alta que produz o efeito desejado sem provocar efeitos secundários inaceitáveis. A dose máxima tolerada é a dose mais elevada que poderá ser indicada porque doses mais altas têm toxicidade. Por vezes (nomeadamente em medicamentos que têm como alvo moléculas específicas em células cancerígenas) nos estudos de fase I não se chega até à dose máxima tolerada mas até à dose onde é expectável que o medicamento iniba a molécula alvo. A essa dose chama-se dose biologicamente eficaz.

Em estudos de fase I apenas participam um pequeno número de pessoas normalmente identificadas como coorte. Estas coortes normalmente consistem em grupos de três a seis pessoas mas podem variar no tamanho entre uma a muitas pessoas. A cada coorte é dada uma dose diferente do medicamento que está a ser testado.

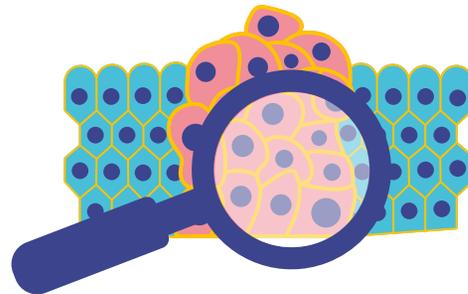


Se os efeitos secundários da primeira coorte são toleráveis, na coorte seguinte é administrada uma dose maior. E assim continua até muitas pessoas numa coorte terem efeitos secundários intoleráveis.

Os efeitos secundários intoleráveis são denominados de toxicidade limitativa de dose. Em estudos de cancro pediátrico a primeira coorte recebe normalmente uma dose que começa com 70% a 80% da dose máxima tolerável no adulto. Ao contrário dos estudos em adultos, todas as doses em estudos de cancro pediátrico encontram-se na faixa biologicamente relevante. Os estudos de fase I são um passo muito importante no desenvolvimento de novos medicamentos para o cancro. Estudos pediátricos de fase I incluem sempre um objectivo de determinar a eficácia preliminar ou a actividade anti-tumoral do medicamento. Na maior parte dos estudos de fase I, quando um doente se encontra numa coorte, a dose do medicamento vai manter-se a mesma. Outros doentes, noutras coortes, podem receber uma dose superior. Desta forma, doentes nas primeiras coortes de um estudo de fase I podem não receber a dose do medicamento que será eventualmente recomendada para o tratamento no final do estudo.

Por esta razão, e também pelo facto de a maioria dos medicamentos testados na fase I não mostrarem uma eficácia significativa em estudos futuros, a expectativa deve ser de que a maioria dos doentes integrados num estudo de fase I não irá beneficiar pessoalmente do tratamento. Estes estudos não deixam de ser apropriados para um doente quando o tratamento standard com resultados provados falhou e quando não existem outros tratamentos com resultados provados disponíveis.

Como as empresas farmacêuticas se encontram mais dirigidas a medicamentos que tenham como alvo vias moleculares específicas em células cancerígenas, o papel da fase I começou a mudar. Se os alvos específicos são conhecidos antes do estudo, nos doentes cujas células cancerígenas têm as tais vias moleculares específicas, a probabilidade de que exista resposta terapêutica a um determinado medicamento é maior. Por isso, além de definirem a dose máxima tolerável, estudos mais recentes de fase I incluem medidas iniciais de resposta do tumor ou efeitos do medicamento nas células cancerígenas. Esta abordagem tem sido usada para demonstrar a eficácia potencial dos medicamentos numa fase inicial do seu desenvolvimento, o que tem acelerado as subsequentes fases II e III dos estudos e a sua aprovação para entrada no mercado. É possível que, no futuro, doentes que participem em ensaios de fase I com medicamentos alvo tenham uma maior possibilidade de beneficiar deste tratamento quando a célula cancerígena do doente tenha esse alvo molecular.



FASE



Quando a dose segura do medicamento é conhecida, a fase II nos ensaios clínicos é usada para perceber se o medicamento é eficaz contra determinado tipo de cancro. Os ensaios de fase II podem ter vários tipos de desenhos. Em alguns estudos de fase II com um braço todos tomam o mesmo medicamento e dose. Noutros estudos, os doentes podem receber um tratamento específico com base num critério particular do ramo do braço a que foram alocados. Quando há uma randomização o doente nem sempre sabe que tratamento vai receber. Nalguns casos nem o próprio médico sabe que tratamento o doente vai receber (estudos duplamente cegos). Tal é feito para garantir que enviesamentos conscientes ou inconscientes não influenciem o resultado do estudo. Por exemplo, se o médico dá a todos os que têm tumores pequenos o novo medicamento e a todos os que têm tumores grandes um medicamento antigo, o novo medicamento pode parecer melhor, apesar de poder não ser verdade. O objectivo de um estudo de fase II é perceber se o novo medicamento, ou combinação de novos medicamentos, tem algum efeito benéfico no tumor ou outros resultados desejados. No entanto, mesmo que alguns dos ensaios de fase II incluam mais de 100 doentes, geralmente não são suficientemente grandes para serem conclusivos para provar se as pessoas vivem mais quando tomam este novo medicamento ou para provar que de facto este novo medicamento ajuda. Em vez disso, ensaios de fase II muitas vezes olham para desfechos alternativos – outras métricas além de viverem mais – que possam indicar que o medicamento ajuda.



DESFECHOS ALTERNATIVOS PODEM INCLUIR:

- **Taxa de resposta**

Percentagem de tumores / células cancerígenas que diminuíram determinado volume (normalmente 25%) com o tratamento.

- **Taxa de controlo da doença**

Percentagem de tumores / células cancerígenas que diminuem ou se mantêm no mesmo tamanho durante o tratamento. É de notar que por causa das variações aleatórias entre os exames, os tumores sólidos têm de crescer entre 20 e 25% para não serem considerados do mesmo tamanho. Mas, se um tumor sólido crescer 10% ou diminuir 10% é geralmente considerado estável.

- **Sobrevida livre de progressão (SLP)**

O tempo desde o início do tratamento até que alguém morra ou que o tumor se desenvolva. SLP é geralmente descrito como uma mediana, o tempo em que metade das pessoas morrem ou têm um desenvolvimento no tumor. Por exemplo, se a mediana SLP é de 6 meses, então 6 meses depois do início do tratamento, metade dos doentes morreram ou o seu tumor progrediu e a outra metade dos doentes estão vivos com os tumores do mesmo tamanho ou mais pequenos.

- **SLP3 ou SLP6**

Sobrevida livre de progressão de 3 ou 6 meses respectivamente, depois do início do tratamento. Esta é a percentagem de pessoas que está viva com os tumores do mesmo tamanho ou reduzidos a um determinado momento.

Parece ser intuitivo que um tratamento que reduz tumores ou que consegue atrasar a progressão do cancro prolonga a vida das pessoas. Mas esta pode não ser a realidade. Há tumores que voltam a crescer mais rápido depois de se parar a medicação ou tumores que parecem diminuir numa ressonância magnética, mas as células continuam a crescer e a invadir outras partes do corpo. Porque o estudo está a testar o quão efectivo um medicamento é, os doentes a participar num ensaio de fase II têm uma maior hipótese de beneficiar pessoalmente de tomar esse medicamento do que numa fase mais inicial do estudo. De qualquer forma, os participantes podem não beneficiar se o tratamento não for eficaz ou se o tratamento só funcionar com algumas doses ou em doentes com particularidades muito específicas.

Frequentemente, como parte de um ensaio de fase II, os testes são feitos com espécimes de tumores ou amostras de sangue para tentar identificar quais as pessoas com maior probabilidade de beneficiar do medicamento. Um teste que consegue identificar quais as pessoas que irão ou não beneficiar do medicamento é chamado de biomarcador.

FASE



Os ensaios clínicos de fase III são grandes ensaios desenhados para provar definitivamente se o novo tratamento é melhor ou pior que o tratamento standard.

Os ensaios clínicos de fase III são feitos para comparar o novo tratamento com outro – frequentemente com o tratamento que é considerado padrão (*standard of care*) para a doença e situação. Os ensaios clínicos de fase III têm de ser aleatórios, o que significa que o tratamento que o doente recebe é decidido aleatoriamente por um método determinado por quem desenha o estudo, não pelos doentes nem pelos médicos. Aleatório significa que ninguém consegue controlar o que o doente recebe, já que é determinado por um sistema semelhante a um “cara ou coroa”.

Um grupo de doentes é escolhido aleatoriamente para um dos segmentos do ensaio.

Ensaio de fase III aleatórios são necessários porque os resultados de ensaios não aleatórios, como os de fase II, podem ser enganadores. Estudos não aleatórios comparam os seus resultados para o que é esperado acontecer num doente normal nessa situação.

CONTUDO, ESTUDOS NÃO ALEATÓRIOS PODEM DAR UM RESULTADO FALSAMENTE OPTIMISTA DE UM NOVO MEDICAMENTO PORQUE:

- Quem se voluntaria para ensaios clínicos são normalmente mais saudáveis e mais fortes fisicamente do que aqueles que não se voluntariam. O critério de inclusão para ensaios clínicos, como discutido acima, pode deixar de fora pessoas que têm outros problemas de saúde ou que se espera que venham a ficar muito doentes a curto prazo.
- Pessoas que conseguem viajar para grandes hospitais para participar em ensaios clínicos têm tendência para ter cancro de crescimento mais demorado do que as pessoas que não podem viajar.
- Ao longo do tempo os médicos têm tido maior sucesso em prevenir e gerir sintomas e efeitos secundários, por isso as pessoas vivem mais tempo.
- As pessoas que participam em ensaios clínicos provavelmente têm mais contacto com os médicos e enfermeiros do que as pessoas que não participam. Desta forma os problemas podem ser tratados mais precocemente antes que se tornem incuráveis.



www.childrensoncologygroup.org

“O **Children’s Oncology Group (COG)** é a maior organização ao nível mundial dedicada exclusivamente à investigação do cancro na criança e no adolescente. O COG junta mais de 8.000 especialistas em cancro pediátrico em mais de 200 hospitais pediátricos, universidades e centros de investigação de cancro na luta contra o cancro pediátrico. Nos últimos 50 anos a investigação realizada pelo COG e por outros grupos internacionais, com envolvimento de vários hospitais, tem ajudado a transformar uma doença incurável em uma doença com uma taxa de sobrevivência a 5 anos de 80%.

Este progresso notável apenas foi possível através de uma parceria com as famílias das crianças com cancro que participam em investigação clínica. Um importante passo para qualquer família considerar entrar nesta parceria é perceber os ensaios clínicos. A linguagem dos ensaios clínicos – fase I, II ou III, aleatórios, etc. pode ser muito confusa. Este guia será uma grande ajuda para entrar neste “mundo”.

A investigação clínica em oncologia pediátrica é muito importante para melhorar as taxas de cura e diminuir os efeitos secundários que as crianças vivenciam durante e depois do tratamento. Este guia vai ajudar as famílias a perceberem a investigação clínica, e a obter uma visão partilhada para encontrar melhor curas.”

PETER C. ADAMSON, MD, FORMER CHAIR, CHILDREN'S ONCOLOGY GROUP

Na Europa os grupos cooperativos estão organizados por patologia, reunindo-se na SIOPE (Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica Europa).

CONSENTIMENTO E CONCORDÂNCIA

Um dos principais princípios éticos na medicina é que ninguém deve entrar em nenhum tipo de tratamento experimental sem o seu acordo. A este acordo chamamos de consentimento. No passado temos exemplos hediondos de experiências médicas onde as pessoas levavam injeções de medicamentos experimentais ou até mesmo de doenças sem saberem. Contudo, desde o julgamento de Nuremberga em 1940, e mais particularmente desde os anos 70, a realização de investigação em pessoas sem o seu consentimento é considerado inaceitável no mundo civilizado.

O **Consentimento Informado** garante que a pessoa não só saiba que está a participar num ensaio clínico, mas que também perceba o que irá acontecer durante esse ensaio. O consentimento informado é um processo que exige falar com alguém envolvido no ensaio para perceber em que consiste e assinar um documento, chamado formulário de consentimento, que explica o ensaio.

O CONSENTIMENTO INFORMADO DEVE INCLUIR A SEGUINTE INFORMAÇÃO:

- O que é conhecido sobre o tratamento experimental.
- O que vai acontecer durante o ensaio clínico, incluindo a duração do estudo, quais medicamento vai tomar, quando e como vão ser tomados e quando e como os testes e procedimentos vão ser realizados.
- Quais as partes do ensaio que são consideradas *standard* (padrão), o que significa que aconteceria na mesma se o doente não estivesse incluído no ensaio, e quais as partes que são de investigação. Partes da investigação no ensaio podem incluir tratamentos, visitas adicionais, testes, etc. Qual seria a alternativa a estar no ensaio e qual o tratamento e testes realizados caso o doente não participasse no estudo.
- Se vão existir custos financeiros.
- Se é esperado que exista um benefício para os participantes ou se se espera que esse benefício apenas exista para os doentes no futuro.
- Riscos conhecidos ou possíveis riscos da participação.
- Quem contactar em caso de reclamação sobre o ensaio.
- Qual é o procedimento para sair do ensaio.

Dar um consentimento informado implica que a pessoa se encontre com capacidade para perceber quais as suas opções, para que possa fazer uma escolha racional e consistente. Quando se trata de crianças há que avaliar as suas capacidades de julgamento. Legalmente, até aos 16 anos o consentimento tem de ser dado pelos pais (ou representante legal) e a partir dos 16 anos é o adolescente que tem de dar o consentimento.

Nesta matéria, as recomendações éticas apontam para o seguinte:

- Ainda que a partir dos 16 anos o consentimento seja dado pelo próprio, também deve ser pedido aos pais o assentimento. Pedir este assentimento permite que os pais tenham uma atitude cooperante e alinhada com o adolescente;
- Entre os 12 e os 15 anos (ou mais cedo desde que o menor tenha maturidade), a criança/adolescente deverá dar o seu assentimento, ou seja, terá de manifestar concordância. Pedir este assentimento permite que a criança diga que não e que tenha algum controlo sobre o que acontece ao seu corpo.

As crianças devem ter acesso a informação apropriada à sua idade e maturidade sobre o seu diagnóstico, tratamento e proposta de participação no estudo. Crianças não cooperantes não só dificultam que se obtenham resultados científicos úteis, como podem levar a ausência de cooperação da família por disfuncionalidade.

“O nosso filho está sempre envolvido em alguma forma de tratamento ou ensaio clínico. A qualidade de vida dele era muito boa apesar dos efeitos secundários já esperados enquanto o tratamento decorria. Ele queria lutar, por isso participou em 2 ensaios clínicos. Ele aceitava as nossas pistas para ele. Enquanto ele quisesse lutar pela sua vida, nós encontramos opções de tratamento para ele.”

EFEITOS SECUNDÁRIOS NOS ENSAIOS CLÍNICOS

Existe um vocabulário específico quando falamos de efeitos secundários nos ensaios clínicos. A um efeito secundário de um tratamento num ensaio clínico chamamos de evento adverso (EA). O National Cancer Institute (NCI) estabeleceu uma forma standard de medir a gravidade de um efeito adverso. O nome desta escala é “common toxicity criteria for adverse events” (CTCAE). Ao longo dos anos esta escala foi mudando, encontrando-se na versão 4. O CTCAE encontra-se no site no NCI em

http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm

OS EVENTOS ADVERSOS SÃO CLASSIFICADOS NUMA ESCALA DE 0 A 5.

GRAU 0

Grau 0 significa não ter um sintoma ou problema, assim, alguém com 0 de dor não tem qualquer dor.

GRAU 1

Grau 1 significa que o evento adverso é ligeiro e não incomoda.

GRAU 2

Grau 2 diz que o evento adverso incomoda e pode interferir com algumas actividades, mas não é perigoso.

GRAU 3

Um evento de Grau 3 é sério e interfere com a capacidade da pessoa realizar actividades simples como comer ou vestir. Eventos deste grau podem precisar de algum tipo de intervenção médica.

GRAU 4

Eventos de grau 4 são suficientemente graves para necessitarem de hospitalização.

GRAU 5

Um evento de grau 5 é fatal.

A maior parte dos ensaios clínicos e dos médicos focam-se nos eventos de grau 3 ou superiores, porque são os mais perigosos. No entanto, os eventos de grau 2 podem ter um impacto significativo na qualidade de vida do doente, mesmo não sendo medicamente perigosos. Por exemplo, uma dor de cabeça de grau 1 é suave. Uma dor de cabeça de grau 2 faz com que o doente não consiga realizar algumas coisas como ir à escola ou brincar com os amigos. Uma dor de cabeça de grau 3 faz com que o doente não consiga sair da cama ou ir à casa de banho.

OS DIREITOS DOS PARTICIPANTES EM ENSAIOS CLÍNICOS

- Integrar um estudo é voluntário. O doente ou os seus pais não se devem sentir pressionados ou forçados a participar num ensaio.
- O doente e os seus pais têm o direito de fazer perguntas sobre o estudo antes, durante e depois deste se ter realizado.
- Os participantes no estudo têm o direito à sua privacidade e a saber como é que a sua informação pessoal vai ser partilhada e protegida. A maioria dos registos do doente são identificados por um código e não pelo seu nome.
- Os participantes em estudos têm o direito a conhecer novas descobertas como resultado de participar no ensaio.
- Os participantes têm o direito a abandonar o estudo em qualquer momento. O doente ou os seus pais não se devem sentir pressionados a manterem-se no ensaio clínico. Os doentes não podem perder o acesso ao tratamento standard se deixarem o estudo.

QUEM FAZ PARTE DA EQUIPA DO ENSAIO CLÍNICO

- Investigador Principal (IP): A pessoa responsável por supervisionar o ensaio num dos hospitais participantes. Normalmente será um médico, e pode ser o médico que acompanha o seu filho.
- Enfermeira de Ensaio – é muitas vezes a enfermeira clínica, e é responsável por comunicar com os participantes, assim como recolher dados.
- Coordenador do Estudo – A pessoa responsável por assegurar que a equipa tem tudo para a realização do estudo.
- Comissão de Monitorização da Segurança dos Dados (Data Safety and Monitoring Board - DSMB) - Grupo independente de peritos criado para garantir a segurança dos dados e da condução do ensaio clínico.

PERGUNTAS A FAZER AO MÉDICO DO SEU FILHO?

Se está a considerar que o seu filho participe num ensaio clínico, aqui estão algumas perguntas que pode querer fazer:

- Qual é a fase do ensaio?
- O que é que se sabe hoje sobre o tratamento a ser testado e o que é desconhecido?
- Qual é o objectivo deste ensaio?
- Qual é a probabilidade deste ensaio beneficiar o meu filho?
- Qual o tratamento do meu filho se não participar no ensaio?
- O meu filho tem de fazer alguns exames/análises extra se participar no ensaio?
- Quem é que contacto se tiver alguma pergunta ou dúvida médica?
- Qual é o contacto para emergências?
- Este ensaio é aleatório?
- Vou saber qual é o medicamento que o meu filho vai tomar?
- Quem paga por este ensaio clínico? É a farmacêutica que produz o medicamento?
- O meu filho vai receber alguma compensação financeira por participar neste ensaio?
- Eu vou saber os resultados deste ensaio? Quanto tempo demorará a que seja publicado?
- _____
- _____
- _____

CONCLUSÃO

Todos os desenvolvimentos que foram acontecendo nos tratamentos de vários tipos de cancro vieram de ensaios clínicos. Milhões de pessoas estão hoje vivas por causa dos voluntários que participaram em ensaios clínicos.

No entanto, enquanto ensaios clínicos que têm potencial de beneficiar o doente e futuros doentes de cancro, os ensaios clínicos são estudos científicos e há importantes questões que devem ser compreendidas antes dos doentes aceitarem participar. Existem prós e contras de participar em ensaios clínicos. O ensaio pode, ou não, beneficiar o doente que participa no ensaio. Os ensaios clínicos limitam a flexibilidade dos médicos e dos doentes porque é necessário obter resultados válidos cientificamente. Consulte o seu médico para obter informações sobre qualquer ensaio clínico que esteja a considerar para o seu filho



RECURSOS ÚTEIS SOBRE ENSAIOS CLÍNICOS



Rede Nacional de Ensaios Clínicos

www.nec.pt

Portugal ClinicalTrials

www.portugalclinicaltrials.com

AICIB - Agência de Investigação Clínica e Inovação Biomédica

www.aicib.pt/doentes-cuidadores

Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

www.infarmed.pt/web/infarmed

CEIC - A Comissão de Ética para a Investigação Clínica

www.ceic.pt

ICTRP - International Clinical Trials Registry Platform

www.who.int/clinical-trials-registry-platform

U.S. Clinical Trials.gov

www.clinicaltrials.gov

European Union Clinical Trials Register

www.clinicaltrialsregister.eu

PIPOP - Portal de Informação Português de Oncologia Pediátrica

www.pipop.info

GUIA

PARA PAIS SOBRE ENSAIOS CLÍNICOS

Os progressos derivados da utilização de ensaios clínicos em Oncologia Pediátrica levaram a um enorme aumento da taxa de sobrevivência em alguns tipos de cancro pediátrico. Esta colaboração entre a criança, a família, os médicos e os cientistas tem sido um exemplo para outras doenças tanto pediátricas como de adultos.

A colaboração deve continuar com o objectivo de aumentar a taxa de sobrevivência de todas as crianças com cancro. É importante perceber o processo do ensaio clínico, assim como quais os tratamentos opcionais antes de entrar num estudo. De forma a ajudar as famílias, a American Childhood Cancer Organization, com a adaptação para a realidade portuguesa pela Fundação Rui Osório de Castro, preparou este guia para explicar o processo e a estrutura dos ensaios clínicos.

