



Informação para os pais do participante

(Versão 5.1 para Portugal 25.01.2021)

TÍTULO DO ESTUDO	Efeito do alopurinol em doentes com encefalopatia hipóxico-isquémica tratados com hipotermia – um ensaio multicêntrico, randomizado e controlado por placebo
CÓDIGO DO PROTOCOLO	ALBINO
PROMOTOR	University Hospital Tuebingen
INVESTIGADOR PRINCIPAL	
CENTRO DE ENSAIO	

Introdução

Este documento serve para vos informar acerca de um ensaio clínico no qual os convidamos a participar.

Este ensaio clínico foi aprovado pela Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) e pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED), de acordo com a legislação em vigor que regula os estudos clínicos com medicamento: lei nº21/2014 de 16 de abril (investigação clínica), alterada pela Lei nº73/2015 de 27 de julho; decreto-Lei nº102/2007 (Boas Práticas Clínicas) e Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de agosto (Estatuto do Medicamento), na redação em vigor.

É da nossa intenção que receba informação correta e suficiente para que possa decidir se aceita ou não participar neste estudo. Por favor leia com atenção este documento informativo e esclareça junto da nossa equipa todas as dúvidas que possam surgir.

Poderá ainda consultar outros meios de informação que considere oportuno.

Participação voluntária

Imediatamente após o parto, vocês receberam informação sobre o ensaio ALBINO e tomaram uma primeira decisão para a participação do vosso filho no ensaio. Baseado nesse consentimento oral rápido, o vosso filho recebeu a primeira dose do medicamento experimental (alopurinol ou placebo).

As páginas seguintes servem para informá-los em detalhe sobre o estudo ALBINO. Após lerem e esclarecerem todas as vossas dúvidas com o médico investigador, este irá pedir-vos a assinatura de um consentimento informado onde confirmam que compreenderam os objetivos do estudo e aceitam que o vosso filho continue a participar no ensaio.

A vossa participação no estudo é **voluntária** e podem decidir **não** participar retirando o consentimento oral previamente dado (neste caso os dados obtidos não serão utilizados para o ensaio clínico). Se decidirem participar, podem mudar a vossa decisão e retirarem o consentimento a qualquer altura sem que isso afete a saúde do vosso filho ou relação da equipa de investigação com este.

Objetivo do estudo

Informação sobre a lesão cerebral induzida pela falta de oxigénio durante o parto (encefalopatia hipóxico-isquémica)

Apesar dos esforços dos médicos para garantir o bem-estar da mãe e do recém-nascido, 1 a 4 em 1000 nascimentos sofrem complicações que podem resultar na falta de oxigénio cerebral para o bebé. O nosso corpo consegue suportar até um determinado grau a falta de oxigénio, isto é, todas as células conseguem obter energia sem oxigénio, através da produção de ácido láctico. No entanto, o que acontece na encefalopatia (termo médico para falta de oxigénio cerebral) é que a falta de oxigénio é tão grande que o cérebro acaba por ser afetado. Adicionalmente, a falta de oxigénio pode desencadear uma série de "eventos secundários" que podem resultar, a longo prazo, em deficiências mentais e neurológicas para os bebés (tais como, inteligência reduzida, paralisia e convulsões).

O tratamento que se aplica nestes bebés é a hipotermia, isto é, a redução da temperatura do corpo do bebé até aos 33,5°C durante 72 horas. Este tratamento tem como objetivo tentar



diminuir o aparecimento, a frequência e a severidade das lesões descritas anteriormente. Infelizmente, mesmo com recurso a esta terapia, mais de 40% das crianças desenvolve, a longo prazo, deficiências graves.

Porque é que se vai realizar este ensaio?

Este ensaio pretende avaliar o efeito do medicamento alopurinol na capacidade de diminuir a frequência e a severidade das lesões que resultam da falta de oxigénio. O estudo pretende verificar se o alopurinol tem a capacidade de reduzir a formação de radicais livres de oxigénio (moléculas de oxigénio que danificam as nossas células e contribuem para a lesão cerebral “secundária” resultante da privação de oxigénio durante o parto).

Alopurinol

O Alopurinol é um fármaco "antigo" (com décadas de utilização), conhecido para o tratamento da gota nos adultos. Pertence a um conjunto de medicamentos inibidores de enzimas, que controlam a velocidade a que determinadas alterações químicas acontecem no nosso corpo. No caso da falta de oxigénio, o alopurinol vai inibir a enzima responsável pela geração dos radicais livres de oxigénio (Xanthine oxidase) e ajudar na diminuição das lesões cerebrais

Descrição do estudo

O que vai acontecer durante o ensaio ALBINO?

No ensaio ALBINO metade dos participantes irá receber alopurinol e a outra metade irá receber um placebo (substância semelhante ao medicamento, mas que não contém o princípio ativo). A distribuição dos grupos de tratamento será feita através de um processo chamado randomização, isto é, através de uma sequência aleatória gerada automaticamente e sem qualquer influência por parte dos pais e/ou dos médicos. Este método tem como objetivo distribuir os participantes pelos dois grupos garantido igual probabilidade de apresentarem fatores de risco conhecidos e/ou desconhecidos.

Este é um ensaio “cego”, ou seja, nem vocês nem os médicos do estudo saberão (até ao final do ensaio) qual dos medicamentos experimentais está a ser atribuído ao vosso filho. Este método evita que as expectativas em relação a possíveis benefícios do medicamento influenciem inadvertidamente os resultados do ensaio.

A medicação do estudo irá ser administrada em duas doses distintas:

- 1ª dose (20 mg/Kg) – nos primeiros 30 minutos de vida, em todos os bebés que cumpram os critérios de seleção (sinais bioquímicos de falta de oxigénio durante o parto e sinais de potencial lesão cerebral consequente)



- 2ª dose (10 mg/Kg) – nas primeiras 12h de vida apenas nos bebés que cumpram os critérios de inclusão para hipotermia e cujos pais tenham assinado o consentimento informado escrito para a continuação no estudo.

Aproximadamente 900 recém-nascidos irão ser recrutados para o ensaio ALBINO em mais de 60 hospitais distribuídos por 13 países europeus.

Importante: Todas as crianças irão receber as terapias habituais e consideradas necessárias para a sua condição (incluindo a hipotermia).

Por que razão se vai administrar o placebo “Manitol” no ensaio ALBINO?

Existe uma tendência para que médicos e doentes (e neste tipo de ensaio os pais) esperem efeitos positivos da utilização de medicações novas. Desta forma, usando placebos diminui-se a expectativa de um efeito benéfico “falso” do fármaco alopurinol. O placebo que vai ser usado no ensaio ALBINO chama-se Manitol. O Manitol faz parte de muitos outros medicamentos (p.ex. Paracetamol, uma medicação frequentemente usada na redução da febre e dor nos recém-nascidos) que são frequentemente dados a recém-nascidos em doses mais elevadas do que a utilizada no ensaio ALBINO. Adicionalmente, o Manitol é um medicamento frequentemente utilizado em doses elevadas como diurético. Durante o ensaio ALBINO a dose de manitol que será dada aos bebés é mínima pelo que, não são esperados efeitos secundários resultantes da sua administração.

A alta, a duração do estudo e as visitas de acompanhamento aos 24 meses.

O vosso bebé não terá de permanecer no hospital por mais tempo do que o necessário, tendo alta quando o médico achar que está "apto para ir para casa". O estudo irá terminar na avaliação habitual de desenvolvimento aos 24 meses de idade (2 anos).

Avaliação de resultados

Os seguintes exames (1 a 3) serão realizados de forma a avaliar o efeito do alopurinol na lesão cerebral. Estes exames são considerados de rotina para crianças que nasçam com privação de oxigénio e, portanto, são considerados “cl clinicamente indicados” na maioria dos centros de estudo.

1. Avaliação do desenvolvimento neurológico aos 24 meses de idade

Este exame não provoca dor ou desconforto ao bebé. É muito semelhante às avaliações de rotina feitas pelos pediatras. O progresso neurológico e motor do vosso filho será avaliado através da capacidade deste em andar, compreender imagens e concentrar-se na execução de uma tarefa. A grande maioria das crianças acha divertido realizar estes testes. Este exame é de extrema importância para o estudo ALBINO, uma vez que permite avaliar



funções cerebrais como: cognição, linguagem e capacidades motoras gerais e precisas. Este exame irá ser complementado com a vossa própria avaliação através do questionário “Avaliação das capacidades da criança realizada pelos pais”.

2. Ecografia Transfontanelar (EcoTF) aos 1, 3 e 5 dias de idade e ressonância magnética (RM) entre os 2 e 10 dias de idade

A EcoTF é um exame rápido, sem dor e sem efeitos secundários, feito por rotina em recém-nascidos que se encontrem doentes.

A RM apesar de também ser um exame indolor, é um procedimento mais complexo no qual o vosso filho será colocado numa máquina (*scanner*) sob a supervisão de um técnico especializado, um médico e/ou um enfermeiro.

Ambos os exames fornecem informação (restrita) da existência, severidade e localização de uma lesão cerebral proveniente da falta de oxigénio cerebral.

3. Eletroencefalograma (EEG)

O EEG é um procedimento indolor que consiste na gravação da atividade elétrica do cérebro. Permite avaliar se o cérebro foi afetado pela falta de oxigénio e se a terapia com hipotermia deve ou não ser aplicada. O EEG também permite avaliar se o vosso filho sofre de convulsões após a privação de oxigénio. Inicialmente o vosso filho será avaliado através de um EEG de amplitude integrada e mais tarde, através de um EEG multicanal antes da alta.

Se na instituição onde o vosso filho está a ser tratado, algum dos exames acima mencionados não estiver clinicamente indicado para o tratamento deste (p.ex. porque o vosso filho teve uma rápida recuperação), o médico investigador irá informar-vos sobre qual destes exames será efetuado no âmbito do estudo. O médico investigador também irá fornecer-vos informação adicional e solicitar-vos o consentimento para a realização destes exames.

Avaliações adicionais no âmbito do ensaio

1. Colheita de sangue e urina

Serão colhidas amostras de sangue do vosso filho para avaliar:

- o metabolismo e a eliminação do medicamento de estudo,
- a geração de radicais livres de oxigénio,
- o impacto do medicamento nas moléculas relacionadas com a lesão cerebral e a inflamação.

Todas as amostras de sangue serão obtidas juntamente com as colheitas efetuadas por recomendação médica (frequentes em crianças com privação de oxigénio perinatal) e, portanto, não haverá colheitas de sangue efetuadas apenas para o estudo. A totalidade de

sangue colhido para o estudo será menos de 2% do volume total de sangue do vosso filho (<1,8 mL/Kg de peso corporal) e, portanto, não terá impacto na saúde deste.

As amostras de urina serão colhidas através de discos de algodão colocados na fralda ou através de um cateter, se este for colocado por indicação clínica.

- 2. Espectroscopia por aproximação de raios infravermelhos (NIRS) (limitado aos centros de ensaio que possuam este método de avaliação)** serve para medir o fornecimento de oxigénio ao cérebro durante os cuidados intensivos. Para este procedimento indolor é enviada uma luz para o tecido e a quantidade de oxigénio é medida através da quantidade de luz que é enviada no sentido contrário. Estes dispositivos são aprovados para o uso em bebés.

Riscos e desconfortos resultantes da participação no estudo

O risco de ocorrerem efeitos adversos severos do alopurinol é considerado muito pequeno, no entanto poderão ocorrer as seguintes situações:

1. Irritações do tecido que rodeia o local da injeção

O efeito adverso principal encontrado em estudos prévios com recém-nascidos e crianças que tomaram alopurinol é a irritação do tecido que rodeia o local da injeção, particularmente em cateteres intravenosos que não tenham sido bem colocados. Estudos anteriores com administração de alopurinol em 58 recém-nascidos e 178 crianças demonstraram que, as irritações provocadas pelo fármaco desaparecem com o tempo. Em alguns casos, estas irritações provocaram o aparecimento de cicatrizes com consequências cosméticas.

2. Hipersensibilidade ao alopurinol

Reações severas de hipersensibilidade ao alopurinol, foram registadas em adultos (maioritariamente asiáticos) afetando sobretudo a pele. No entanto, podem também afetar outros órgãos, podendo raramente ser fatais. Normalmente, estas reações ocorrem após várias semanas de tratamento. O risco exato desta hipersensibilidade severa ocorrer no contexto do ensaio ALBINO é desconhecido (probabilidade menor do que 1 em 10000 acontecimentos). Até ao momento, mais de 700 recém-nascidos e bebés prematuros foram tratados com alopurinol sem registo de nenhuma destas reações.

Potenciais benefícios

O vosso filho terá 50% de probabilidade de receber o alopurinol. Estudos animais demonstraram que o alopurinol reduz a formação de radicais livres de oxigénio e conseqüentemente reduz a lesão cerebral resultante da privação de oxigénio. Estudos “preliminares” em crianças com lesão cerebral devida à falta de oxigénio sugerem que poderá haver uma redução entre 20 a 60% da mortalidade ou de deficiência a longo prazo do desenvolvimento neurológico (redução da

inteligência, paralisia, convulsões). Não é esperada nenhuma melhoria nas crianças que receberem o placebo (probabilidade de 50%).

Potencias benefícios para futuros doentes

Os investigadores do estudo ALBINO esperam que este estudo demonstre a eficácia e a segurança do alopurinol e que desta forma possam providenciar uma nova e bem estudada opção terapêutica para os recém-nascidos. Para além disso, esperamos melhorar a nossa capacidade de efetuar o prognóstico dos doentes com privação de oxigénio perinatal e desta forma suportar a decisão futura de médicos e pais.

Financiamento e compensações

O estudo é realizado através de fundos públicos. O estudo é promovido pela Universidade de Tubinga na Alemanha, isto é, a Universidade de Tubinga é a responsável pela condução do ensaio (promotor). A vossa participação no ensaio não lhes confere direito a remuneração, uma vez que tal não permitido por lei. No entanto, serão compensados pelo tempo despendido e deslocação adicional que terão ao efetuar para a visita de 24 meses. A compensação total esperada para cada participante é de 50€ para cobertura de taxas moderadoras (caso aplicáveis) e possíveis despesas de transporte.

Nota: esta compensação só é aplicável aos participantes que completarem o estudo com a visita de follow-up aos 24 meses de idade.

Proteção de dados pessoais

A recolha e o tratamento dos dados pessoais do vosso filho serão efetuados de acordo com o Regulamento EU 2016/679, de 27 de abril de 2016 (regulamento geral sobre a proteção de dados) depois de codificados como descrito abaixo e na secção “Declaração de proteção de dados”.

No contexto de Investigação Clínica, é necessária a recolha de dados pessoais que incluem a informação de saúde e a informação médica (registos médicos e/ou resultados de exames). O vosso filho não poderá participar neste ensaio clínico se não derem autorização para o acesso e a utilização dos dados pessoais deste. Assim, ao darem o consentimento para a participação do vosso filho neste ensaio clínico, estão a dar o consentimento para a utilização da informação pessoal e de saúde deste, para as finalidades do ensaio.

As informações recolhidas serão codificadas, isto é, o vosso filho não será identificado por o nome, mas por um código que não permite a sua identificação direta.



Os dados codificados serão comunicados ao responsável pelo tratamento (Promotor) para as finalidades descritas e em cumprimento com as disposições legais e regulamentares.

Os dados pessoais do vosso filho, recolhidos neste ensaio, poderão ser comunicados à Comissão de Ética de Investigação Clínica (CEIC) e às autoridades de saúde nacionais (INFARMED) e/ou europeias (EMA).

Os dados codificados poderão:

- ser comunicados a outras entidades consideradas como subcontratantes que terão as mesmas responsabilidades do responsável pelo tratamento de dados;
- poderão ser utilizados pela comunidade científica para a elaboração de publicações em revistas médicas tal como requerido pelo Acordo Financeiro estabelecido com a Comissão Europeia.

Todas as entidades que podem ter acesso aos seus dados pessoais não codificados estão obrigadas a sigilo profissional. As únicas entidades que podem ter acesso aos dados pessoais do vosso filho são o investigador, as comissões de ética e as autoridades reguladoras. Os representantes do Promotor (monitores do estudo e auditores) responsáveis por verificar a correta condução do ensaio terão acesso aos dados pessoais do vosso filho por intermédio do médico investigador.

Os dados recolhidos serão armazenados durante 25 anos após a conclusão do ensaio clínico. Como pais do participante neste ensaio clínico, tem o direito de aceder aos seus dados pessoais e retirar o consentimento em qualquer altura. Caso desejem retirar o consentimento, o vosso filho não poderá mais participar no ensaio. A partir dessa altura nenhum dado novo pessoal ou de saúde que identifique o vosso filho será recolhido. No entanto, os dados recolhidos até ao momento poderão continuar a ser utilizados e partilhados de acordo com o descrito anteriormente e para os seguintes propósitos:

- cumprir o tempo de retenção de dados necessário para satisfazer as obrigações legais aplicáveis,
- determinar os efeitos do fármaco em estudo,
- assegurar a proteção dos interesses do vosso filho.

Como pais, têm o direito de requisitar a correção, eliminação ou anonimização dos dados pessoais do vosso filho. Caso pretendam exercer os vossos direitos relativamente aos dados pessoais do vosso filho devem contactar o médico investigador.

Têm o direito a apresentar uma queixa junto da Comissão Nacional de Proteção de dados (CNPD). Mais informação sobre a CNPD poderá ser obtida através do website www.cnpd.pt.

Serão sempre informados de possíveis alterações

Como pais, serão sempre informados dos resultados do estudo. Se houver necessidade de realizar alterações no estudo, será solicitado novo consentimento da vossa parte.

Seguro

O ensaio clínico está coberto por um seguro. Para obterem mais informação sobre este assunto, perguntem ao médico investigador. Se o vosso filho sofrer algum dano devido ao medicamento do estudo ou algum procedimento realizado no estudo, o seguro assumirá o pagamento das despesas resultantes do tratamento médico necessário, de acordo com o previsto no Artigo 15 da Lei 21/2014. A cobertura máxima é 500.000 euros por doente.

Em anexo a este consentimento, poderão encontrar uma cópia da apólice assim como as condições resultantes da mesma.

Informações da seguradora

XL Insurance Company SE, Sucursal em Espanha (morada: Plaza de la Lealtad, nº4, Tel:+34 91 702 33 00, Fax.+34 91 702 33 25. Número da apólice: PT00000765LI18A e número do registo no Reino Unido: 01884214).

Informações adicionais

O estudo já foi revisto e aprovado

O ensaio ALBINO foi revisto por médicos que não se encontram envolvidos no mesmo, e aprovado pela comissão de ética nacional (CEIC) e pela autoridade reguladora nacional (INFARMED).

O estudo é alvo de contínua monitorização

É importante que este ensaio seja monitorizado para garantir que se encontra a ser realizado de acordo com o protocolo e com o estabelecido por Lei. Para isso, os dados do vosso filho serão revistos por uma comissão de monitorização independente, durante ou após a realização do ensaio. Todos os eventos adversos severos que sejam relacionados com a medicação em estudo serão reportados, em menos de 24 horas, para o centro coordenador e para o parceiro farmacêutico. No caso de perigo iminente para os doentes, o estudo será imediatamente interrompido e as ocorrências serão reportadas às autoridades reguladoras e às comissões de ética.

Colheita e utilização de amostras biológicas

A participação do vosso filho no estudo envolve a colheita e utilização de amostras biológicas (sangue e urina). Desta forma, ao consentirem participar no estudo aceitam que se usem as amostras biológicas do vosso filho para o propósito do estudo.

Todas amostras colhidas serão identificadas com um código que apenas poderá ser relacionado com a sua identidade pelas pessoas autorizadas a aceder aos seus dados pessoais não codificados. Para mais detalhe, ver a secção “proteção de dados pessoais”.

As amostras serão armazenadas até serem analisadas e até que os resultados sejam validados para o uso do estudo. Somente pessoal autorizado terá acesso às amostras.

Se retirarem o vosso consentimento para participar no ensaio, nenhuma amostra será colhida de novo a partir desse momento. No entanto, as amostras já colhidas e os dados a elas associados continuarão a ser utilizados para os respetivos propósitos e armazenados de acordo com as obrigações legais.

Contactos em casos de dúvidas

A pessoa responsável pelo tratamento de dados ao nível do promotor do estudo é o investigador coordenador Professor Dr. Axel Franz (Email: albino@med.uni-tuebingen.de). A informação de contacto do gabinete de proteção de dados do promotor do estudo é: Datenschutzteam des Universitätsklinikums Tübingen, Calwerstraße 7/4 72076 Tübingen; phone: +49 7071 29-87667; Email: dsb@med.uni-tuebingen.de. A comissão de proteção de dados regional para o promotor do estudo é: Landesbeauftragte für Datenschutz und Informationsfreiheit BW (adresse: Postfach 10 29 32, 70025 Stuttgart, phone: 0711/615541-0, Fax: 0711/615541-15, Email: poststelle@lfdi.bwl.de)

O médico investigador responsável pelo estudo é:

Nome:

Departamento:

Morada:

Tel:

E-mail:

A entidade independente que avaliou e emitiu parecer favorável para este ensaio:

Comissão de Ética para a Investigação Clínica

Av. do Brasil, 53 – Pavilhão 17A

1749-004 Lisboa

Telefone: 217 985 340, Fax: 211 117 544

Email: ceic@ceic.pt

A autoridade reguladora nacional que aprovou o ensaio:

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

Parque da Saúde de Lisboa – Avenida do Brasil, 53



1749-004 Lisboa – Portugal

Tel: +351 217 987 100

Fax: +351 217 987 316

Email: infarmed@infarmed.pt



Consentimento livre e esclarecido

TÍTULO DO ESTUDO	Efeito do alopurinol em doentes com encefalopatia hipóxico-isquémica tratados com hipotermia – um ensaio multicêntrico, randomizado e controlado por placebo
CÓDIGO DO PROTOCOLO	ALBINO

Nós,
(nome e apelidos da mãe)

e
(nome e apelidos do pai)

- Demos o nosso consentimento oral prévio para a administração da 1ª dose do medicamento experimental.
- Lemos a Informação para os pais do participante que nos foi disponibilizada.
- Recebemos informação suficiente sobre o ensaio.
- Pudemos fazer perguntas sobre o ensaio
- Falamos com o médico
(nome do médico investigador)
- Compreendemos que a participação do nosso filho é voluntária
- Compreendemos que podemos desistir do estudo:
- A qualquer momento.
 - Sem ter de dar explicações.
 - Sem que esta decisão afete os cuidados de saúde do nosso filho ou a relação deste com a equipa de investigação.

Vamos receber uma cópia integral, assinada e datada deste documento

Consentimos livremente que o nosso filho

.....participe neste ensaio.
(nome e apelidos do participante)

A ser preenchido pelos pais do participante

Assinatura da mãe

Data:

Assinatura do pai

Data:

A ser preenchido pelo médico investigador:

Data de obtenção do consentimento

assinatura do médico