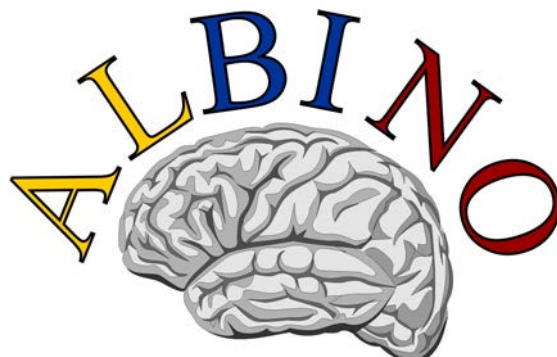


Effect of **AL**lopurinol in addition to hypothermia for hypoxic-ischemic **Brain Injury** on **Neurocognitive Outcome**

- **ALBINO** -

– a blinded randomized placebo-controlled multicenter trial
(EUDRACT-No.: 2016-000222-19)



Informações para pais e tutores

(Versão 4.0 26.02.2019)

Caros pais e tutores,

Imediatamente após o nascimento do vosso filho, foram informados sobre o ensaio clínico ALBINO e tomaram a decisão provisória de participarem no mesmo. Após a obtenção deste consentimento provisório, foi administrada, ao vosso filho, a primeira dose do medicamento experimental (Alopurinol ou placebo).

O texto seguinte serve para vos informar em detalhe sobre o ensaio ALBINO. Pedimos que leiam cuidadosamente as páginas seguintes e que coloquem todas as vossas dúvidas ao investigador local responsável pelo ensaio. Esperamos que continuem a consentir a participação do vosso filho neste ensaio clínico.

O hospital onde nasceu o seu/vosso filho, encontra-se a participar no ensaio clínico ALBINO porque os pediatras assistentes, após uma cuidadosa consideração dos benefícios/riscos do fármaco, consideram que existirá um efeito neuro protetor (i.e. de proteção do cérebro) após a administração do fármaco com um rácio benefício/risco positivo.

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

Apesar dos esforços dos obstetras para o bem-estar da mãe e do recém-nascido, em 1000 nascimentos, 1 entre 4 sofrem complicações que podem resultar da privação de oxigénio do feto. O corpo consegue suportar até um determinado grau de privação de oxigénio: todas as células conseguem obter energia sem oxigénio, através da produção de ácido láctico que pode ser medido no sangue. No entanto, nos raros casos descritos acima, a falta de oxigénio é severa e o cérebro pode ser afetado. Adicionalmente, a privação de oxigénio pode desencadear uma série de "eventos secundários" que podem resultar, a longo prazo, em deficiências mentais e neurológicas para os bebés afetados (tais como, inteligência reduzida, paralisia e convulsões).

A terapia estabelecida até ao momento é a hipotermia. Este procedimento tem como objetivo a redução das lesões cerebrais secundárias descritas anteriormente, da sua frequência e da sua severidade, através da redução da temperatura corporal do bebé até aos 33,5°C durante 72h. Infelizmente, mesmo com recurso a esta terapia, mais de 40% das crianças desenvolve, a longo prazo, deficiências graves.

Objetivo do estudo

O objetivo do estudo ALBINO é avaliar um medicamento (Alopurinol) que tem o potencial de reduzir a "formação de radicais livres de oxigénio" e desta forma diminuir a frequência e o grau de severidade das lesões permanentes da privação de oxigénio (os radicais oxigénio são

moléculas de oxigénio prejudiciais que danificam as células e contribuem para a lesão cerebral “secundária” proveniente da privação de oxigénio perinatal).

Alopurinol

O Alopurinol é um fármaco "antigo" (décadas), conhecido para o tratamento da gota nos adultos. O Alopurinol inibe uma enzima ("Xanthine oxidase") que, no contexto da encefalopatia hipóxico-isquémica, gera radicais oxigénio. Para além disso, o Alopurinol pode eliminar os radicais de oxigénio diretamente assim como ligar e limpar os átomos de ferro que são libertados durante a hipóxia e que podem eles próprios gerar mais radicais de oxigénio.

O que está a ser realizado no estudo ALBINO?

Para avaliar os efeitos neuro protetores esperados do alopurinol, metade dos participantes no estudo irá receber alopurinol, enquanto que os restantes participantes irão receber um fármaco de substituição inofensivo (placebo). A distribuição dos grupos de tratamento será feita automaticamente numa sequência aleatória. Nem os pais, nem os médicos poderão influenciar a distribuição do tratamento. (Este procedimento é chamado "randomização" e tem como objetivo distribuir, de igual forma pelos dois grupos, os fatores de risco conhecidos e desconhecidos).

Os recém-nascidos com sinais bioquímicos de privação de oxigénio durante o parto, assim como sinais de potencial lesão cerebral consequente, irão receber 20mg/kg da medicação em estudo (Alopurinol ou placebo) nos 30 min imediatos após o nascimento.

Para prevenir que as nossas expectativas em relação a um possível benefício mudem inadvertidamente os resultados do ensaio, nem vocês nem o médico do vosso filho irá saber qual dos dois fármacos estão a ser aplicados até ao final do ensaio (chama-se a este tipo de estudos "ensaio cegos"). A segunda dose (10mg/kg) do medicamento experimental é administrada 12h após a primeira dose, se a criança cumprir todos os critérios de inclusão para hipotermia e se, até este momento, tiverem assinado o consentimento informado para a continuação desta 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).

Porque razão se vai administrar um fármaco de substituição inofensivo (placebo)

“Manitol” no ensaio ALBINO?

Existe uma tendência para que médicos e doentes (e consequentemente os pais) esperem efeitos positivos da utilização de terapias novas. Ao usar o placebo está-se a excluir a expectativa de um efeito benéfico falso do fármaco Alopurinol. O Manitol é usado como excipiente de muitos outros fármacos (p.ex. Paracetamol, uma medicação frequente na redução da febre e dor nos recém-nascidos) sendo frequentemente administrado a recém-nascidos em doses muito mais elevadas do que a utilizada no ensaio ALBINO. Adicionalmente, o Manitol é um fármaco frequentemente utilizado como diurético em doses muito mais elevadas. Para o estudo ALBINO irá ser administrada uma dose mínima de Manitol. Desta forma, não são esperados efeitos secundários da administração deste fármaco.

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 clinicamente indicado, tendo alta quando o médico achar que está "apto para ir para casa". O estudo irá terminar com uma avaliação habitual de desenvolvimento aos 24 meses de idade.

Avaliação do prognóstico

Os seguintes exames (1-3) irão ser realizados por forma a avaliar o efeito do Alopurinol na lesão cerebral. Estes exames são considerados de rotina para as crianças que nascem com privação de oxigénio perinatal e, portanto, são considerados "cl clinicamente indicados" na maioria dos centros de estudo.

1. Avaliação do desenvolvimento neurológico aos 24 meses

Este exame é indolor e não provoca desconforto. É muito semelhante aos check-ups de rotina feitos habitualmente 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 tais como: cognição, linguagem, e capacidades motoras gerais e precisas.

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

A EcoTF é um exame rápido, indolor 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 num scanner sob a supervisão de um técnico especializado, um médico ou um enfermeiro.

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

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 privação 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 irá ser avaliado através de um EEG de amplitude integrada e 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 investigador irá informar-vos qual destes exames será efetuado no âmbito do estudo. Este também irá fornecer-vos informação adicional e solicitar-vos o consentimento para a realização dos mesmos exames.

Avaliações adicionais no âmbito do ensaio (limitadas apenas aos centros de estudo por questões logísticas e financeiras)

1. Colheita de sangue e urina

Amostras de sangue irão ser colhidas ao vosso filho para avaliar o metabolismo e a eliminação do medicamento de estudo, para avaliar a peroxidação e para avaliar o impacto do medicamento nas moléculas relacionadas com a lesão cerebral e a inflamação. **Todas as amostras de sangue serão coordenadas com colheitas efetuadas por recomendação médica** (estas são 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, será totalmente negligenciável.

Amostras de urina serão colhidas através de discos de algodão colocados na fralda ou através de cateter colocados por indicação clínica.

2. Espetroscopia por aproximação de raios infravermelhos (NIRS) 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.

O vosso filho poderá beneficiar da participação neste estudo

O vosso filho terá 50% de probabilidade de receber o Alopurinol (e, no caso de hipotermia, receber a segunda dose). Estudos animais demonstraram que o Alopurinol reduz a formação de radicais oxigénio e conseqüentemente reduz a lesão cerebral hipóxico-isquémica neonatal. Estudos “preliminares” em crianças com lesão cerebral devida a privação de oxigénio sugerem que poderá haver uma redução de aproximadamente 60% da morte ou de deficiência a longo prazo do desenvolvimento neurológico (redução da inteligência, paralisia, convulsões). Não é esperada nenhuma melhoria nas crianças que receberem o fármaco placebo (probabilidade de 50%). No entanto, um potencial benefício adicional para todos os participantes é a supervisão e o acompanhamento detalhado do desenvolvimento neurológico que acontece no contexto do

estudo. Este acompanhamento poderá ajudar no diagnóstico precoce de pequenas alterações do desenvolvimento e desta forma permitir uma rápida intervenção.

Desvantagens e potenciais riscos para os participantes

Previsivelmente o vosso filho não terá desvantagens ao participar neste estudo uma vez que, em qualquer um dos grupos, irá receber a terapia completa que se realiza habitualmente em recém-nascidos com privação de oxigénio durante o parto. O risco de efeitos adversos severos do alopurinol é considerado muito pequeno, no entanto poderão ocorrer os seguintes efeitos adversos:

1. Irritações do tecido perivasculoso no local da injeção

O efeito adverso principal encontrado em estudos prévios com alopurinol em recém-nascidos e crianças é a irritação do tecido perivasculoso no local da injeção, particularmente em acessos 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 maioritariamente a pele. No entanto, pode também afetar outros órgãos, podendo raramente ser fatal.

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 1:10,000). Até ao momento, mais de 700 recém-nascidos e bebés prematuros foram tratados com alopurinol sem registo de nenhuma destas reações.

Potenciais benefícios para futuros doentes

Os investigadores do estudo ALBINO esperam que este demonstre a eficácia e a segurança do medicamento em estudo 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.

O estudo já foi revisto e aprovado

Este ensaio foi alvo de uma extensa revisão crítica e aprovado por médicos peritos na área que não se encontram envolvidos no ensaio, por pais, pelas comissões de ética e pelas autoridades regulatórias competentes.

O estudo é alvo de contínua monitorização

Para assegurar a segurança máxima de todos os participantes no ensaio bem como que o estudo não será modificado ou terminado previamente no caso de deteção de algum malefício, este encontra-se a ser monitorizado, em momentos específicos, por uma comissão de monitorização de dados independente. Todos os eventos adversos severos que poderão estar relacionados com a medicação em estudo serão reportados (sem nome e morada), 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 públicas e aos comités de ética.

O estudo é realizado através de fundos públicos

O estudo é financiado pela Comissão Europeia após ter sido selecionado de entre centenas de candidaturas. O estudo é "patrocinado" pela Universidade de Tubinga na Alemanha, isto é, a Universidade de Tubinga é a responsável pela condução do ensaio.

A participação no ensaio é voluntária

Claro que a vossa participação no ensaio é voluntária. O médico do vosso filho irá solicitar-vos a assinatura de um consentimento informado onde confirmam que foram completamente informados do estudo e que compreendem os objetivos do mesmo. A recusa de participação não terá qualquer impacto negativo para vocês ou para o vosso filho nem influenciará a relação do médico/enfermeiro com o vosso filho. Este receberá sempre o melhor tratamento possível.

Proteção de dados

Em todo o momento, a identificação do vosso filho só será conhecida na instituição onde este se encontra a ser tratado. Após remoção do nome/morada do vosso filho, só serão utilizados dados sob a forma de pseudónimo (sem nome e morada) que serão posteriormente transferidos para uma base de dados protegida no "patrocinador" do estudo e que será guardada por pelo menos 25 anos. Desta forma, os dados serão anonimizados, isto é, toda a informação que poderia levar a re-identificação será removida (código de estudo, datas exatas, etc.). A informação anonimizada poderá ser utilizada para o estudo e, após o término deste, para estudos futuros. As publicações resultantes do ensaio irão utilizar exclusivamente dados anónimos (que não permitirão a identificação da criança).

De acordo com os âmbitos legais, o consentimento que prestam face à recolha e processamento dos dados do vosso filho (em particular dos dados referentes à condição de saúde) é irrevogável. Apesar de terem o direito de retirar, a qualquer o momento, o consentimento relativo à participação do vosso filho no estudo, a informação recolhida até esse momento pode continuar a ser utilizada com os seguintes propósitos: a) determinar os efeitos do fármaco em estudo e b) assegurar que os interesses do vosso filho são protegidos e não serão de alguma forma afetados.

Vocês têm o direito de requisitar a informação do vosso filho que se encontra armazenada (incluindo uma cópia dos dados) assim como exigir a correção, eliminação ou anonimização da mesma (seguindo os âmbitos legais descritos anteriormente). Adicionalmente têm o direito de recorrer a uma das autoridades nacionais de proteção de dados listadas abaixo e o direito a uma compensação caso haja adulteração no processamento ou eliminação dos dados recolhidos.

A estrutura legal relevante para o processamento dos dados do vosso filho é estabelecida pelo ato farmacêutico nacional, pelo Regulamento Geral Europeu para a Proteção de Dados, assim como, pelo regulamento nacional de proteção de dados.

A pessoa responsável pela integridade da informação ao nível do patrocinador 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 patrocinador 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 patrocinador 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@fdi.bwl.de)

A pessoa responsável pela recolha de informação no centro de estudo em que se encontram é o investigador principal do mesmo cuja informação de contacto se encontra descrita abaixo. Adicionalmente podem encontrar também a informação de contacto da comissão de proteção de dados nacional.

O vosso filho pode abandonar o estudo sem aviso prévio

Mesmo que tenham fornecido o consentimento de participação no estudo, podem removê-lo sem aviso prévio nem justificação. A vossa decisão não terá qualquer impacto negativo para vocês, nem para o tratamento do vosso filho ou para a relação deste com a equipa clínica. Toda a informação recolhida até ao momento da desistência será utilizada, uma vez que mesmo informação incompleta poderá ser importante para ajudar outras crianças.

Se o médico de estudo entender que existe um impacto negativo para o vosso filho (situação que não é expectável), este pode terminar a participação do vosso filho mesmo sem a vossa autorização. Neste caso, o médico irá continuar a cuidar do vosso filho com o melhor tratamento possível mas sem participar no estudo.

Serão sempre informados de possíveis alterações

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

Seguro

Os participantes neste estudo estão cobertos pela 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).

Cobertura máxima é 500.000 euros por doente. Em anexo encontra-se uma cópia da apólice assim como as condições resultantes da mesma. Se entenderem que existem efeitos adversos consequentes do estudo deverão avisar o vosso médico e a seguradora sem qualquer hesitação.

Questões adicionais

Se tiverem alguma questão adicional em relação a este estudo ou aos vosso deveres como pais de uma criança participante no ALBINO, por favor não hesitem em contactar o vosso médico responsável. Poderão também contactar as autoridades regulatórias relevantes (Alemanha, Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte) que aprovaram o estudo.

Investigador Principal

Nome do médico responsável:
Departamento:
Morada:
Tel:
E-mail:

Autoridade nacional

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

Comissão nacional de proteção de dados

Av. D. Carlos I, 134 – 1º
1200-651 Lisboa – Portugal
Tel: +351 213 976 832
E-mail: geral@cnpd.pt