

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E
DO ADOLESCENTE

**ANÁLISE DA FREQUÊNCIA DE SUBMISSÃO DE
UM PROJETO DE PESQUISA AOS COMITÊS DE
ÉTICA E DA APLICAÇÃO DO TERMO DE
CONSENTIMENTO DE UM ESTUDO CLÍNICO
COOPERATIVO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

MARYELLE MOREIRA LIMA GAMBÔA

Porto Alegre, Brasil

2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E
DO ADOLESCENTE

**ANÁLISE DA FREQUÊNCIA DE SUBMISSÃO DE
UM PROJETO DE PESQUISA AOS COMITÊS DE
ÉTICA E DA APLICAÇÃO DO TERMO DE
CONSENTIMENTO DE UM ESTUDO CLÍNICO
COOPERATIVO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA**

ORIENTADOR: Prof. Dr. Lauro José Gregianin

MARYELLE MOREIRA LIMA GAMBÔA

A apresentação dessa dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil

2012

CIP - Catalogação na Publicação

Gamboa, Maryelle Moreira Lima
Análise da Frequência de Submissão de um Projeto
de Pesquisa aos Comitês de Ética e da Aplicação do
Termo de Consentimento de um Estudo Clínico
Cooperativo de Oncologia Pediátrica / Maryelle
Moreira Lima Gamboa. -- 2012.
123 f.

Orientador: Lauro José Gregianin.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2012.

1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. 2.
Comitê de Ética em Pesquisa. 3. Tumores da Família do
Sarcoma de Ewing. 4. Oncologia Pediátrica. I.
Gregianin, Lauro José, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

[19] / [06] / [2012]

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof^a. Dra. Ana Lúcia Abujamra

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Rafael Roesler

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Paulo José Cauduro Maróstica

Programa de Pós-Graduação da Saúde da Criança e do Adolescente

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

DEDICATÓRIA

À Deus e aos espíritos de luz pela ajuda incondicional.

Aos meus pais e irmãos pelo incentivo e carinho.

Ao meu querido esposo Rodrigo pelo amor, apoio e companheirismo nesta etapa de minha vida.

Ao meu querido filho, Henrique, que tem me ensinado que ser mãe é maravilhoso.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Lauro Gregianin pela orientação e apoio.

Ao Prof. Dr. Rafael Roesler pela atenção e oportunidade em fazer o estágio docente na disciplina de Farmacologia Biomédica da UFRGS.

Ao Prof. Dr. José Goldim pela contribuição na revisão do artigo.

À Instituição de Fomento, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo auxílio à bolsa de estudos.

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente por ter-me acolhido, pelos ensinamentos e pelo objetivo primordial de levar seus alunos a excelência como pesquisadores.

À secretária do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Rosane Blanguer, pelo carinho, dedicação, simpatia e pronto atendimento em todos os momentos que precisei nesta importante etapa da minha vida.

Ao Serviço de Oncologia Pediátrica.

Ao Instituto do Câncer Infantil do Rio Grande do Sul.

Aos Hospitais, médicos e funcionários que participaram como centros de pesquisa do projeto clínico.

Aos pacientes e seus familiares pelo exemplo de luta pela vida

Enfim, todos aqueles que de alguma forma me ajudaram e contribuíram para o meu crescimento profissional.

MUITO OBRIGADA A TODOS!

RESUMO

OBJETIVO: Analisar a frequência da submissão do protocolo de pesquisa aos Comitês de Ética em Pesquisa e da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do projeto intitulado “Protocolo Brasileiro para o Tratamento de Pacientes com Tumores da Família de Sarcoma de Ewing”.

MÉTODOS: Trata-se de estudo transversal retrospectivo. Através das fichas clínicas dos pacientes foi realizada uma análise do trâmite regulatório, bem como, do processo de obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de 180 pacientes de 16 instituições.

RESULTADOS: Dez dos dezesseis centros submeteram o Protocolo ao Comitê de Ética em Pesquisa local. Em relação ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, 161 dos 180 pacientes e/ou seus representantes legais consentiram e assinaram o Termo aplicado pelo pesquisador. Destes, 123 assinaram o Termo de Consentimento específico do protocolo e 38 assinaram o Termo de Consentimento institucional. Em relação à data da assinatura do consentimento, 141 dos 161 pacientes assinaram o Termo de Consentimento após receberem as informações referentes ao estudo clínico e antes de iniciar o tratamento.

CONCLUSÃO: A maioria das instituições participantes apresenta uma estrutura adaptada ao assistencialismo e não estavam familiarizadas com aspectos éticos, legais e regulatórios que envolvem um projeto desta natureza.

Palavras-chave: Tumores da Família do Sarcoma de Ewing; Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, Comitê de Ética em Pesquisa; Oncologia Pediátrica.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To analyze the frequency of submission of the research protocol to the Institutional Research Board and application of Informed Consent Form related to a clinical trial entitled “Treatment of Patients with Ewing Sarcoma Family of Tumors: A study of the Brazilian Cooperative Group”.

METHODS: Retrospective cross-sectional study. Through patient records were performed an analysis of the regulatory proceeding and the signing of the Informed Consent Form by 180 patients from 16 institutions.

RESULTS: Ten of the sixteen centers submitted the Protocol to the local Institutional Review Board. Regarding the Informed Consent Form, 161 of 180 patients and/or their legal representatives consented and signed the Form applied by the researcher. Of these, 123 signed the consent form specific to the protocol and 38 signed an institutional form. Regarding the date the consent form was signed, 141 of 161 patients signed it after receiving information about the trial and before starting treatment.

CONCLUSION: Most of the participating institutions had a structure adapted to welfare and were not familiar with the ethical, legal and regulatory systems involved in a project like this.

Keywords: Ewing Sarcoma Family of Tumors; Informed Consent Form, Institutional Review Board; Pediatric Oncology.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

DISSERTAÇÃO

Figura 1: Esquema de tratamento para pacientes portadores de Tumores da Família do Sarcoma de Ewing, grupo de BAIXO RISCO.....	37
Figura 2: Esquema de tratamento para pacientes portadores de Tumores da Família do Sarcoma de Ewing, grupo de ALTO RISCO.....	38
Figura 3: Esquema de tratamento para pacientes portadores de Tumores da Família do Sarcoma de Ewing, grupo de QUIMIOTERAPIA DE ALTAS DOSES.....	39

ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS

Figura 1: Esquema de tratamento para pacientes portadores de Tumores da Família do Sarcoma de Ewing, grupo de BAIXO RISCO.....	80
Figura 2: Esquema de tratamento para pacientes portadores de Tumores da Família do Sarcoma de Ewing, grupo de ALTO RISCO.....	81
Figura 3: Esquema de tratamento para pacientes portadores de Tumores da Família do Sarcoma de Ewing, grupo de QUIMIOTERAPIA DE ALTAS DOSES.....	82

ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

Figure 1: Treatment Schema for Patients with Ewing Sarcoma Family of Tumors, group of LOW RISK.....	111
--	-----

Figure 2: Treatment Schema for Patients with Ewing Sarcoma Family of Tumors, group of HIGH RISK.....112

Figure 3: Treatment Schema for Patients with Ewing Sarcoma Family of Tumors, group of CHEMOTHERAPY OF HIGH DOSES.....113

LISTA DE TABELAS

ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS

Tabela 1: Características dos pacientes e da doença (N=180).....76

Tabela 2: Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (N=180).....77

Tabela 3: Momento da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (N=161).....78

ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

Table 1: Patient and Disease Characteristics (N=180).....107

Table 2: Signing the Informed Consent Form (N=180).....108

Table 3: Moment of Signing the Informed Consent Form (N=161).....109

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CIOMS	<i>Council for International Organizations of Medical Sciences</i> (Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas)
COG	<i>Children's Oncology Group</i> (Grupo de Oncologia Pediátrica)
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
GBTLI	Grupo Brasileiro de Tratamento de Leucemia na Infância
GCBTFSE	Grupo Cooperativo Brasileiro de Tumores da Família do Sarcoma de Ewing
GCP	<i>Good Clinical Practice</i> (Boas Práticas Clínicas)
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i> (Conferência Internacional de Harmonização)
OMS	Organização Mundial da Saúde
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumor</i> (Critérios de Avaliação da Resposta em Tumores Sólidos)
SG	Sobrevida Global
SLE	Sobrevida Livre de Evento
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFSE	Tumores da Família do Sarcoma de Ewing

SUMÁRIO

CAPA.....	1
FOLHA DE ROSTO.....	2
DEDICATÓRIA.....	3
AGRADECIMENTOS.....	4
RESUMO.....	5
<i>ABSTRACT</i>	6
LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	7
LISTA DE TABELAS.....	9
LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS.....	10
1. INTRODUÇÃO.....	13
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1 Aspectos Éticos, Legais e Regulatórios relacionados aos Estudos Clínicos.....	16
2.1.1 Breve Histórico dos Princípios Éticos e Legais	16
2.1.2 Comitê de Ética em Pesquisa.....	19
2.1.3 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	21
2.1.3.1 Definição de Consentimento.....	21
2.1.3.2 Informações contidas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	22
2.1.3.3 Compreensão do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos pacientes.....	22
2.1.3.4 Aprovação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos Comitês de Ética em Pesquisa.....	24

2.1.3.5 Obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de crianças e adolescentes.....	24
2.2 A Importância dos Estudos Clínicos Cooperativos na Oncologia Pediátrica.....	26
2.2.1 Experiência Mundial.....	26
2.2.2 Experiência Brasileira.....	28
2.3 Tumores da Família do Sarcoma de Ewing.....	31
3. JUSTIFICATIVA.....	35
4. OBJETIVO GERAL.....	35
5. METODOLOGIA.....	36
5.1 Desenho do Projeto de Mestrado.....	36
5.2 Considerações Éticas.....	36
5.3 População do Projeto de Mestrado.....	36
5.4 Resumo do Delineamento do Estudo Clínico.....	36
5.5 Logística das Visitas de Monitoria do Estudo Clínico.....	39
5.6 Instrumento de Coleta de Dados do Projeto de Mestrado.....	40
5.7 Análise Estatística dos Dados.....	40
6. REFERÊNCIAS.....	40
7. ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS.....	50
8. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS.....	83
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	114
10. ANEXO.....	116
10.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	116

1. INTRODUÇÃO

As neoplasias que ocorrem na infância e na adolescência apresentam algumas características em comum, entre elas a proliferação descontrolada das células neoplásicas, comprometendo tecidos e órgãos localmente e eventualmente à distância (HUVOS, 1991; CRIST, 1997).

O câncer infantojuvenil difere das neoplasias malignas que incide nos adultos quanto aos sintomas clínicos, aspectos patológicos, taxa de crescimento das células neoplásicas, resposta ao tratamento e prognóstico, (CRIST, 1997). Do ponto de vista clínico, os tumores pediátricos apresentam menores períodos de latência, crescem rapidamente e são mais invasivos, porém respondem melhor ao tratamento e em geral são considerados de melhor prognóstico (FERRARI *et al*, 2010).

Segundo o Instituto Nacional de Câncer, o câncer infantojuvenil é considerado uma doença rara representando 1% a 3% de todas as neoplasias malignas que ocorrem na população, porém apresenta uma alta taxa de mortalidade quando comparada às doenças não-oncológicas que incidem nesta mesma faixa etária (INCA, 2009; INCA, 2011). No Brasil, a mortalidade por câncer infantojuvenil é superada apenas pelas doenças infecciosas e acidentes, diferentemente dos Estados Unidos, onde esta doença é a quarta causa de morte entre jovens de 1 a 19 anos de idade, depois de acidentes, homicídios e suicídios (INCA, 2009; INCA, 2011; CDC, 2007; JEMAL *et al*, 2006; BICKERT, 2002). Um relatório publicado pelo *Centers for Disease Control and Prevention* sobre a mortalidade do câncer infantojuvenil nos Estados Unidos no período de 1990 a 2004 mostrou que as taxas de óbitos diminuiram significativamente durante este período em ambos os sexos, grupos de idade, raças (exceto descendentes de índios e nativos do Alasca), hispânicos e não-hispânicos em todas as regiões do censo dos Estados Unidos (CDC, 2007).

No Brasil, estima-se a ocorrência de aproximadamente 384.340 casos novos de câncer durante o ano de 2012, à exceção dos tumores de pele não melanoma. Acredita-se que entre eles mais de 11.000 ocorrerão na população com idade entre 0 e 19 anos. Não existem dados epidemiológicos consistentes, mas acredita-se que as taxas de sobrevida observadas em países em desenvolvimento são menores que as de países desenvolvidos. A sobrevida média cumulativa dos pacientes portadores de câncer infanto-juvenil em cinco anos nos Estados Unidos foi em torno de 77% e na Europa a sobrevida observada foi semelhante, oscilando de 62% no Leste a 77% no Norte Europeu (INCA, 2009).

As neoplasias malignas mais frequentes na infância são, em ordem de maior para menor frequência, leucemias, linfomas, tumores do sistema nervoso central, neuroblastoma, tumor de Wilms, retinoblastoma, tumores de células germinativas, tumores ósseos e sarcomas de partes moles. Os tumores denominados de Tumores da Família do Sarcoma de Ewing (TFSE) podem ser originados primariamente nos ossos ou de partes moles, correspondendo a 6 % da totalidade das neoplasias infantojuvenis (HEARE *et al*, 2009).

Dados epidemiológicos referente aos TFSE mostram um porcentual mais elevado de pacientes com doença metastática ou localmente invasiva no Brasil comparado com a América do Norte ou Europa (BRUNETTO *et al*, 2009). Devido à persistência de um prognóstico mais reservado destes pacientes com doença avançada torna-se necessário a identificação de novos esquemas de tratamento que considere esta peculiaridade da nossa população.

A proposta de tratamento do primeiro estudo clínico do Protocolo Brasileiro de TFSE foi adotada por quinze centros no Brasil e um no Exterior. Basicamente o desenho do estudo consistiu na classificação do paciente em um dos dois grupos de

risco: baixo risco ou alto risco. Esta alocação ocorreu após o tratamento local com cirurgia. Todos os pacientes receberam quimioterapia de indução que incluiu dois ciclos consecutivos de ifosfamida, carboplatina e etoposide seguido de dois ciclos consecutivos de vincristina, doxorubicina e ciclofosfamida a cada 3 semanas. Após a quimioterapia de indução, os pacientes foram avaliados para serem submetidos ao tratamento local. A quimioterapia após os quatro ciclos da indução dependia do grupo de risco:

a) Os pacientes de baixo risco receberam o tratamento com as drogas convencionais ifosfamida e etoposide com ciclos alternados de vincristina, doxorubicina e ciclofosfamida.

b) Para os pacientes de alto risco foram administrados quatro ciclos adicionais de ifosfamida, carboplatina e etoposide intercalado com vincristina, doxorubicina e ciclofosfamida. Portanto, estes pacientes receberam as drogas convencionais acrescidas de quatro doses de carboplatina.

Os pacientes de baixo risco receberam quimioterapia durante um período total de 39 semanas, enquanto os pacientes de alto risco receberam o tratamento durante 45 semanas.

Este estudo clínico constou de três etapas de avaliações clínicas: pré-estudo, durante o tratamento proposto e no *follow up*. Os critérios *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* são amplamente utilizados para avaliar a resposta ao tratamento de tumores sólidos através de exames de imagem. A taxa de resposta medida neste estudo clínico seguiu os critérios do *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*.

Todas as informações envolvendo aspectos de caráter ético, legal e regulatório que ocorreram ao longo deste estudo foram registradas nas fichas clínicas dos pacientes e posteriormente analisadas, resultando no objeto desta dissertação de mestrado.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Aspectos Éticos, Legais e Regulatórios relacionados aos Estudos Clínicos

A pesquisa clínica é regida por normas e diretrizes baseadas na ética e nos direitos humanos e tem o compromisso de resguardar a integridade dos indivíduos envolvidos. Os princípios éticos na pesquisa envolvendo seres humanos baseiam-se em alguns referenciais fundamentais como o respeito à autonomia, a não-maleficência, a beneficência e a justiça (OLIVEIRA, PIMENTEL, VIEIRA, 2010; RESOLUÇÃO 196; THE BELMONT REPORT, 1979, DECLARAÇÃO DE HELSINQUE, 1964). O termo autonomia estendeu-se aos indivíduos, abrangendo os direitos de liberdade, privacidade, escolha individual e liberdade da vontade. Portanto, a pesquisa envolvendo seres humanos deve sempre tratá-los em sua dignidade, respeitá-los em sua autonomia e defendê-los em sua vulnerabilidade. A não-maleficência determina a obrigação de não infligir dano intencionalmente, garantindo ao ser humano que danos previsíveis sejam evitados. O princípio da beneficência, em pesquisa, busca o máximo de benefícios e o mínimo de danos e riscos. O princípio da justiça diz respeito ao fato de que todos os participantes devem ter o direito ao melhor tratamento possível, com equivalente benefício/risco. (CASTILHO e KALIL, 2005; RESOLUÇÃO 196/96, NEIVA-SILVA et al, 2005).

2.1.1 Breve Histórico dos Princípios Éticos e Legais na Pesquisa Clínica

Em 1947 foi proposto o Código de Nuremberg, conhecido como primeiro documento de proteção ética aos participantes de pesquisas científicas, surgiu como parte da sentença no julgamento dos médicos envolvidos em crimes de guerra cometidos em campos de concentração em nome da ciência nazista. O objetivo do documento era ser um guia com dez princípios éticos para as pesquisas com seres

humanos. Porém, o Código de Nuremberg não foi imediatamente incorporado à prática científica.

Em 1964 a Associação Médica Mundial propôs a Declaração de Helsinque que foi um marco ético internacional para a regulação de pesquisas envolvendo seres humanos e introdução do conceito de comitês de ética independentes. Este documento tem sido objeto de revisões periódicas.

Em 1978 o governo norte-americano divulgou o Relatório Belmont, com a finalidade de estabelecer as bases éticas para a pesquisa biomédica e comportamental.

Em 1988 o Conselho Nacional de Saúde emitiu a Resolução nº 1/88 que constitui o documento pioneiro para a regulação de pesquisa clínica no Brasil. Esta Resolução apresentou tanto os princípios éticos previstos nas diretrizes internacionais como as considerações científicas relacionadas com Vigilância Sanitária e Biossegurança. Porém, esta edição teve mínima influência nos centros de pesquisa do país e por esse motivo se fez necessária uma revisão da mesma que ocorreu em 1996.

Em 1993 foram propostas as Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos pelo Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) e da Organização Mundial da Saúde (OMS) que foram elaboradas com a intenção de complementar e atualizar a Declaração de Helsinque.

Em 1996, a Conferência Internacional de Harmonização (do inglês, *International Conference on Harmonisation*, ICH), elaborou e sistematizou as Boas Práticas Clínicas (do inglês, *Good Clinical Practice*, GCP) no âmbito dos Estados Unidos, Europa e Japão. Estas Boas Práticas Clínicas foram apresentadas em um manual com a finalidade de orientar os investigadores a adotarem um mesmo padrão mínimo de qualidade científica e ética internacional para o desenho, a condução, o registro e o relato de estudos clínicos envolvendo a participação de seres humanos. A

adesão a este padrão assegura a garantia pública de que os direitos, a segurança e o bem-estar dos sujeitos do estudo estão protegidos, de acordo com os princípios que têm sua origem na Declaração de Helsinque, e que os dados do estudo clínico tenham credibilidade. Também em 1996 foi elaborada a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos. Esta proposta fundamenta-se nos principais documentos internacionais resultantes das declarações e diretrizes sobre pesquisa clínica. (GOLDIM et al, 2007). Incorpora, sob a ótica do indivíduo e das coletividades, os quatro referenciais básicos da bioética: autonomia, não maleficência, beneficência e justiça e visa assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica, aos sujeitos da pesquisa e ao Estado. A Resolução nº 196/96 tem caráter bioético e por isso pode ser considerada um marco histórico para a pesquisa clínica do Brasil (HARDY *et al*, 2002).

Atualmente podemos considerar que os documentos regulatórios internacionais utilizados como referências na pesquisa clínica são a Declaração de Helsinque, as Boas Práticas Clínicas e os acordos da Conferência Internacional de Harmonização.

Portanto, a aplicação das determinações descritas acima permite que os direitos e a segurança dos pacientes sejam garantidos, primeiro, através da aprovação da pesquisa clínica por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), e segundo através do processo de obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) que detalha a natureza do estudo clínico e tudo o que pode acontecer durante a sua condução (GOLDIM et al, 2003).

2.1.2 Comitê de Ética em Pesquisa

A criação e a implantação de CEPs foram estabelecidas a partir da Declaração de Helsinque II, em 1975. No Brasil, a Resolução 01/88, primeira resolução do Conselho Nacional de Saúde, define a necessidade da existência dos CEPs para avaliar os projetos de pesquisa realizados em seres humanos (GOLDIM, 2006). De acordo com o artigo 5º desta Resolução, a pesquisa proposta deve “*ser adequada aos princípios científicos e éticos que a justifiquem*”. No seu artigo 91º é referido que “*é atribuição do Comitê de Ética emitir parecer sobre os aspectos éticos das pesquisas propostas, mediante a revisão dos riscos, dos benefícios, do Termo de Consentimento Pós-Informação, entre outros, contidos nos protocolos de pesquisa, de modo a garantir o bem-estar e os direitos dos voluntários participantes nas referidas pesquisas*”.

A Resolução nº 196/96, aprofundou os aspectos envolvendo a ética em pesquisa e mostrou à população científica a necessidade da criação de novos CEPs, assim como de um órgão coordenador denominado Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). No item VII. 1 desta mesma Resolução, ao referir-se à atuação do CEP, definia que “*as instituições nas quais se realizem pesquisas envolvendo seres humanos deverão constituir um ou mais de um CEP, conforme a necessidade*”. No item VII. 2 “*na impossibilidade de se constituir um CEP, a instituição ou o pesquisador responsável deverá submeter o projeto à apreciação do CEP de outra instituição, preferencialmente dentre os indicados pela CONEP*”. No item VII.14.a, “*a revisão ética de toda e qualquer proposta de pesquisa envolvendo seres humanos não poderá ser dissociada da sua análise científica*” (GOLDIM, 2006).

Os CEPs têm como principal objetivo avaliar previamente os projetos de pesquisa a serem desenvolvidos e de acompanhar a condução dos mesmos. O foco de

sua avaliação deve ser ético porque a grande preocupação é com a segurança dos pacientes participantes.

As principais atribuições do CEP são:

1. Revisar todas as propostas de protocolos de pesquisa envolvendo seres humanos, inclusive os multicêntricos, cabendo-lhe a responsabilidade primária pelas decisões sobre a ética da pesquisa a ser desenvolvida na instituição;
2. Emitir parecer consubstanciado por escrito no prazo máximo de 30 dias;
3. Manter a guarda confidencial de todos os dados obtidos e arquivamento de protocolos;
4. Acompanhar o desenvolvimento dos projetos através de relatórios anuais;
5. Desempenhar papel consultivo e educativo;
6. Receber denúncias de abuso na pesquisa;
7. Requerer instauração de sindicâncias em casos de irregularidades de natureza ética nas pesquisas, comunicando à CONEP em casos comprovados;
8. Manter comunicação regular e permanente com a CONEP

Em um levantamento realizado por Francisconi et al (1995) sobre o funcionamento dos CEPs em 26 hospitais brasileiros mostraram que 15 instituições possuíam um CEP. Destes, apenas 8 cumpriam com as normas de pesquisa do Conselho Nacional de Saúde. Onze hospitais que não possuíam CEP avaliam seus projetos por meio das Comissões de Ética Médica ou Comissão Científica. Em dois hospitais a revisão era feita pelos colegas ou direção da instituição. Quanto ao questionamento da submissão de projetos de pesquisa aos 37 pesquisadores avaliados, 27 afirmaram ter submetido o seu trabalho a uma apreciação ética do Comitê, 9 não o submeteram e 1 não respondeu. Os autores reconhecem as limitações do instrumento de coleta de dados utilizado, porém lamentam a forma inadequada como vem sendo realizada a pesquisa

clínica em algumas instituições no Brasil e também destacam a importância de cada vez mais ampliar a divulgação das normas nacionais e internacionais e do papel dos CEPs.

2.1.3 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

As normas éticas exigem que todo o paciente participante de um estudo clínico forneça seu consentimento livre e esclarecido, sendo esta abordagem fundamental para preservar seu direito de autonomia nesta decisão (CLOTET, 1995; KIEFER, 2001; TEIXEIRA, BRAZ, 2010). Os direitos, a segurança e o bem-estar dos pacientes são considerações de maior importância e devem prevalecer sobre os interesses da ciência e da sociedade.

2.1.3.1 Definição de Consentimento

Na definição estabelecida pelas Boas Práticas Clínicas, o consentimento é *“um processo pelo qual um sujeito de pesquisa confirma a sua disposição em participar de um estudo clínico particular depois de ter sido informado de todos os aspectos da pesquisa que são relevantes para sua decisão. Este consentimento é documentado por escrito por termo de consentimento livre e esclarecido que deve ser preenchido, assinado e escrito”*. Além disso, a Resolução de 196/96, artigo IV, em sua introdução, diz *“o respeito devido à dignidade humana exige que toda pesquisa se processe após o consentimento livre e esclarecido dos sujeitos, indivíduos ou grupos que, por si e/ou por seus representantes legais, manifestem a sua anuência à participação na pesquisa”*.

2.1.3.2 Informações contidas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

As informações devem ser fornecidas de maneira verbal e por escrito utilizando uma linguagem de fácil compreensão, deixando claro que os pesquisadores responsáveis estarão disponíveis para esclarecer eventuais dúvidas (CLOTET, 2003). Caso o participante desejar, pode conversar com seus familiares antes de tomar a decisão. A assinatura do paciente ou responsável é a última etapa do processo e representa a sua autorização para a participação do estudo clínico (GOLDIM, 2002).

O TCLE deve conter os seguintes itens:

- Justificativa, objetivos e procedimentos utilizados na pesquisa;
- Desconfortos e riscos possíveis e benefícios esperados;
- Métodos alternativos existentes;
- Forma de acompanhamento e assistência, assim como seus responsáveis;
- Garantia de esclarecimentos, antes e durante a pesquisa clínica;
- A liberdade do paciente de se recusar a participar ou retirar o seu consentimento;
- Confidencialidade;
- Ressarcimento das despesas e formas de indenização caso ocorram danos decorrentes da pesquisa;

2.1.3.3 Compreensão do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos pacientes

Até meados de 1994, o maior problema verificado pelo CEP do Hospital de Clínica de Porto Alegre (HCPA) era a ausência do documento TCLE no projeto de pesquisa submetido para análise. Após esta data, as principais dificuldades foram referentes ao vocabulário empregado e/ou à estrutura inadequada do texto (GOLDIM,

2002). Portanto, a informação a ser transmitida ao participante é um dos elementos mais importantes no processo de obtenção de um TCLE. Esta informação deve ser clara, objetiva e em linguagem compatível com o entendimento individual de cada paciente. Schmitz *et al* (2000), no período de 1988 a 1999, mostrou que os textos foram considerados de difícil compreensão, sendo observado um índice de entendimento das expressões contidas nos TCLE pelos pacientes estudados de apenas 38%. A análise destes dados foi ajustada considerando o grau de escolaridade. Francisconi *et al.* (2001), usando o índice de Flesch, analisou 48 consentimentos informados e observou que o texto era de difícil compreensão para a maioria dos indivíduos da população atendida. Goldim *et al.* (2003) entrevistaram 45 mulheres que haviam assinado um termo de consentimento após terem participado de sessão explicativa dos objetivos, riscos e benefícios, que contou inclusive com recursos áudio-visuais. Segundo os autores 100% delas recordavam os procedimentos, 54% lembravam dos riscos e 96% dos benefícios. Estudo semelhante havia sido feito pelos mesmos autores, que aplicaram o termo em 56 mulheres, sem o recurso áudio-visual. Nessa situação 47,5% lembraram dos procedimentos, 22% dos riscos e 47,5% dos benefícios. Os autores concluíram que com a inclusão do recurso áudio-visual melhorava a retenção de informações. Além dos dois estudos descritos acima, Goldim e seus colaboradores realizaram diversas análises sobre este assunto e na maioria dos resultados foi observada uma difícil compreensão do TCLE pelos participantes (GOLDIM, 2002; 2003; 2006). A dificuldade de compreensão não é observada somente no Brasil, mas também entre os países latino-americanos. Em um estudo recente Miranda et al, (2009) também mostrou que o grau de dificuldade dos TCLEs é incompatível com a escolaridade da nossa população. Montesibos e Silva (1989), na Argentina, mostraram que 88,3% dos pacientes assinaram o TCLE sem o ter lido. Gómez Velázquez e Gómez Espinosa (2000), no México relataram que só 4% dos

pacientes conseguiam entender completamente o TCLE e que 29,4% tinham pobre entendimento.

2.1.3.4 Aprovação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos Comitês de Ética em Pesquisa

No levantamento realizado por Francisconi et al (1995), o TCLE inadequado foi considerado responsável pela maioria das pendências dos projetos submetidos aos CEPs (73,6% dos projetos). Informações científicas insuficientes e considerações éticas inadequadas também foram consideradas como causas das pendências, mas em uma menor frequência. Ao elaborar o TCLE o pesquisador deve ter o cuidado de utilizar linguagem clara e acessível, evitando o uso de terminologia técnica e de difícil compreensão para a pessoa que deverá assiná-lo. O processo de obtenção do TCLE tem sido foco de pesquisas no HCPA desde 1995 sendo o documento que mais tem gerado pendência em projetos de pesquisa avaliados pelo CEP do HCPA. Em 1.903 pareceres emitidos, 82% foram sobre a inadequação no TCLE no período de 1982 a 1995 (RAYMUNDO MM, 1998). Em outra avaliação, realizada nos anos 2000 e 2001, a frequência em que este documento necessitou ser revisado foi de 66% (OLIVEIRA *et al*, 2001).

2.1.3.5 Obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de crianças e adolescentes

O processo de obtenção do TCLE permite que o paciente compreenda os riscos, desconfortos ou benefícios que o estudo clínico pode lhe trazer, visando assim preservar o princípio de autonomia (TEIXEIRA, BRAZ, 2010; MADEIRA, 2011). Considerando a ausência de capacidade legal da criança para fornecer o seu consentimento,

geralmente este procedimento é realizado junto aos pais ou representantes legais (CLOTET 2003, MADEIRA, 2011). É importante lembrar que no Brasil, a participação de crianças e adolescentes em estudos clínicos é regulamentada pela Resolução 196/96. Esta Resolução orienta que se deve “*cumprir as exigências do consentimento esclarecido, através dos representantes legais*”. Neste sentido, como as crianças e adolescentes não detêm o domínio da autonomia, a autorização para participar em pesquisa deve ser fornecida pelos responsáveis legais, de maneira conjunta. De acordo com o Art. 21º do Estatuto da Criança e do Adolescente (1990), o consentimento informado sempre deverá ser obtido de ambos os genitores, a não ser que um deles tenha sido afastado judicialmente desse direito ou por outra impossibilidade. Outras Resoluções preconizam a importância da criança ou do adolescente de manifestar a sua vontade de participar ou não de um estudo clínico, além do consentimento dos pais ou representante legal. Este documento que envolve a manifestação dos pacientes menores de idade também é denominado de assentimento. Portanto, o termo assentimento se diferencia do consentimento que é fornecido por pessoas adultas e totalmente capazes para tomar decisões, segundo o Código Civil Brasileiro. A Resolução 41/1995 (1995), que trata dos direitos da criança e do adolescente hospitalizados, estabelecida pelo Conselho Nacional dos Direitos da Criança e do Adolescente, vinculado ao Ministério da Justiça, estabelece em seu Art. 12º que a criança tem o “*direito de não ser objeto de ensaio clínico, provas diagnósticas e terapêuticas, sem o consentimento informado de seus pais ou responsáveis e o seu próprio, quando tiver discernimento para tal*” A Resolução 251/97 (1997), do Conselho Nacional de Saúde, também afirmar que *quando se tratar de sujeitos cuja capacidade de autodeterminação não seja plena, além do consentimento do responsável legal, deve ser levado em conta a manifestação do próprio sujeito, ainda que com capacidade não plenamente desenvolvida, como no caso*

das crianças. No Código de Ética Médica consta o Art. 101, Parágrafo único referindo que *no caso do sujeito de pesquisa ser menor de idade, além do consentimento de seu representante legal, é necessário seu assentimento livre e esclarecido na medida de sua compreensão* (RESOLUÇÃO CFM Nº 1931/2009; NEIVA-SILVA *et al*, 2005).

O pesquisador sempre deve incluir o paciente pediátrico ou adolescente no processo de consentimento (KIPPER, GOLDIM, 1999). Os pacientes com idade até os 16 anos, que são considerados pela legislação como absolutamente incapazes de exercer os atos da vida civil ou mesmo os que têm a idade entre 16 e 18 anos, que apresentam uma capacidade relativa de decisão, devem ser informados sobre o processo de consentimento, obviamente utilizando uma linguagem adaptada ao seu grau de compreensão. Assim, recomenda-se sempre que possível obter o assentimento de crianças e adolescentes (GUARIGLIA *et al*, 2006).

2.2. A Importância dos Estudos Clínicos Cooperativos na Oncologia Pediátrica

2.2.1. Experiência Mundial

Na década de 70 surgiram os primeiros estudos clínicos cooperativos/multicêntricos internacionais na área da Oncologia Pediátrica em que os pesquisadores de vários centros recrutaram pacientes com a finalidade de aplicar e comparar diferentes esquemas de tratamento. Esses estudos provocaram uma verdadeira revolução no tratamento do câncer. Desde então, a pesquisa clínica tem sido aplicada cada vez mais na área da Oncologia Pediátrica e é através dela que os pesquisadores identificam tratamentos mais eficazes avaliando o benefício do uso de novas drogas e/ou novas combinações de drogas já conhecidas. Atualmente, apesar dos altos índices de sobrevida do câncer infantojuvenil, o esforço destes grupos cooperativos persiste na

busca de esquemas terapêuticos mais eficazes, sempre através de estudos clínicos (MURPHY, 1995; DAECKE *et al*, 2005).

O *Children's Oncology Group* (COG) é o grupo cooperativo norte-americano apoiado pelo *National Cancer Institute* responsável pela condução dos estudos clínicos relacionados ao câncer infantojuvenil. Este grupo foi criado a partir da fusão de quatro grupos cooperativos independentes, *Pediatric Oncology Group*, *Children's Cancer Study Group*, *Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group* e *National Wilms Tumor Study Group*. Hoje, o COG é composto por mais de 2.000 médicos membros, além de profissionais multidisciplinares que através de novas estratégias terapêuticas conjuntas, conseguiram obter uma melhora significativa da sobrevida dos pacientes aumentando os índices de 10% observados na década de 50 para 80% nos dias de hoje nos centros vinculados ao COG (<http://www.childrensoncologygroup.org/>).

A importância de grupos cooperativos já foi extensamente comprovada por estudos científicos relevantes. Murphy descreveu que pacientes diagnosticados com leucemia linfocítica aguda, tumor de Wilms, meduloblastoma e rabdomyosarcoma tratados de acordo com um protocolo bem delineado e em centros de referência apresentaram uma sobrevida significativamente maior quando comparados aos pacientes que não tiveram estes recursos. Como exemplo, foi observado que em pacientes com leucemia linfocítica aguda tratados no *Greater Delaware Valley* apresentaram uma sobrevida de 60% enquanto os demais pacientes que não foram atendidos em centros de referência tiveram apenas 19% de sobrevida (MURPHY, 1995).

Wagner *et al* relataram o acompanhamento de 162 pacientes pediátricos portadores de linfoma não-Hodgkin tratados ou não em um contexto de estudo clínico entre 1976 e 1991. Ao comparar os desfechos dos pacientes que foram incluídos no

estudo clínico (n= 120) com pacientes que não participaram do mesmo (n=42) observou uma sobrevida total de 76% e 58%, respectivamente (WAGNER *et al*, 1995).

A experiência do *Pediatric Oncology Group* com mais de 7.000 novos casos de câncer pediátrico diagnosticados entre 1976 e 1989 demonstrou uma melhora sequencial nos desfechos para todas as formas de leucemias agudas, linfomas não-Hodgkin, sarcoma ósseo e neuroblastoma. Progresso similar foi demonstrado também pelo *Children's Cancer Study Group* para leucemias e tumores sólidos e pelo *Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Study Group* para tumores de Wilms, sarcoma de Ewing e rabdomiossarcoma. Outros países como Alemanha, França, Escandinávia, Itália, Áustria e Inglaterra também observaram um desfecho mais favorável em pacientes incluídos em estudos clínicos (VIETTI *et al*, 1992). O relatório sobre estudos cooperativos dos grupos *Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Study Group* descrito por Ross *et al*. mostrou que 95% dos pacientes com idade inferior a 10 anos foram incluídos em um dos dois grupos cooperativos citados acima, mostrando a importância com que este grupo deposita nos estudos clínicos (ROSS *et al*, 1993).

2.2.2. Experiência Brasileira

A criação de Grupos Cooperativos Brasileiros visa a implantação de programas prospectivos de protocolos de tratamento e de pesquisa para otimizar recursos existentes em diferentes instituições, serviços e centros especializados, em todo o território nacional.

Sabe-se que o câncer infantojuvenil é raro, portanto, nenhuma instituição isolada atende um número suficiente de pacientes para conduzir um estudo clínico, analisar os seus próprios dados e alcançar resultados cientificamente válidos em um período razoavelmente curto de observação.

No Brasil, a Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica reconhece a necessidade de estudos cooperativos que considerem a realidade brasileira e tem organizado e incentivado a formação de grupos para que desenvolvam projetos que contemplem os pacientes portadores dos diversos tipos de tumores infantojuvenis.

Abaixo estão descritos exemplos de projetos clínicos cooperativos conduzidos no Brasil, sendo que, alguns destes apoiados por grupos cooperativos internacionais:

O Grupo Cooperativo Brasileiro para o Tratamento do Tumor de Wilms começou a realizar estudos clínicos a partir de 1978 com a colaboração de diversos centros de Oncologia Pediátrica (DE CAMARGO, 1987; DE CAMARGO et al, 1987). Posteriormente, estabeleceu uma colaboração internacional com a Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica, coletando dados clínicos e enviando à coordenação do protocolo internacional de Tumor de Wilms. Este estudo teve como principais objetivos, manter uma estratificação de risco de acordo com a resposta pré-operatória, minimizar a toxicidade aguda e tardia e estabelecer um banco de tumores para pesquisas de fatores prognósticos moleculares. O desenho do estudo e a logística foram realizados de modo a facilitar a participação dos centros, independente de seus recursos financeiros.

O Grupo Cooperativo Brasileiro para o Tratamento de Tumores de Células Germinativas foi formado em 1988. O principal objetivo deste grupo foi uniformizar as avaliações do diagnóstico, do tratamento e da coleta dos dados clínicos das diferentes instituições brasileiras. Em 1991, o grupo brasileiro iniciou seu primeiro protocolo cooperativo, *Germ Cell Tumor-91*, que avaliou a combinação de duas drogas quimioterápicas, cisplatina e etoposide, sendo observado um aumento no índice de sobrevida destes pacientes quando comparado com os controles históricos (LOPES et al, 2009).

O Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia na Infância (GBTLI) foi criado na década de 80. Inicialmente, este grupo conduziu três protocolos sequenciais, o GBTLI 80, 82 e 85. Os resultados dos três protocolos mostraram uma taxa de sobrevida livre de eventos em 6,5, 10 e 12 anos de 70%, 58% e 50%, respectivamente (BRANDALISE *et al*, 1993). Em 1999, o grupo iniciou o seu quarto estudo clínico (GBTLI-99) recomendando duas opções de regimes de manutenção, a primeira utilizando 6-mercaptopurina diariamente associado ao metotrexate 1x/semana, ambos via oral e a segunda opção que inclui a administração intermitente de 6-mercaptopurina via oral com uma dose intermediária de metotrexate, via endovenosa. O estudo clínico resultou em uma taxa de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de eventos (SLE) de 92% e 83% em 5 anos, respectivamente (BRANDALISE *et al*, 2010).

O Grupo Brasileiro Cooperativo para o Tratamento de Osteossarcoma têm como objetivo obter informações detalhadas das características clínicas e dados epidemiológicos do osteossarcoma no Brasil, considerando as condições das instituições locais. O grupo completou quatro estudos sequenciais. Em 1982, o estudo clínico fase I resultou em uma taxa de SLE de 44% em 3 anos. O estudo fase II que foi conduzido entre 1987 e 1990 mostrou uma taxa de SLE de 65% em 3 anos, identificando o tamanho do tumor, grau de necrose e o tipo de cirurgia como fatores prognósticos relevantes. O estudo de fase III, que iniciou a inclusão de pacientes em 1991 e encerrou em 1996, apresentou os dois objetivos, verificar a eficácia e toxicidade de altas doses de metotrexate somente aos pacientes com fatores de pior prognóstico e a aplicação de dois ciclos de carboplatina intra-arterial, em um número de pacientes selecionados. O estudo de fase IV foi conduzido entre 1996 a 1999 com o propósito de intensificar a quimioterapia através do uso de dois componentes da platina (carboplatina e cisplatina) em combinação com doxorubicina e ifosfamida administradas após a cirurgia. No total,

225 pacientes com osteossarcoma não-metastático e metastático foram recrutados pelo estudo, que representa o maior número de pacientes já incluídos pelo protocolo de pesquisa de osteossarcoma conduzido pelo grupo cooperativo no Brasil. Após a análise de 209 pacientes, foi observada uma taxa de SG e SLE de 50% e 39% em 5 anos, respectivamente. Entre os 178 pacientes com doença não-metastática as taxas SG e SLE foram de 60% e 45%, respectivamente (PETRILLI *et al*, 2006).

O Grupo Cooperativo Brasileiro de Tumores da Família do Sarcoma de Ewing (GCTFSE) conduziu durante seis anos um projeto de pesquisa para verificar a eficácia e a segurança de dois regimes de tratamento para pacientes com TFSE. O delineamento deste estudo clínico está descrito na seção 5.4 (METODOLOGIA: RESUMO DO DELINEAMENTO DO ESTUDO CLÍNICO). Os dados de caráter ético, legal e regulatório deste estudo foram utilizados para análise dos resultados do presente projeto de mestrado.

2.3. Tumores da Família do Sarcoma de Ewing

Os tumores malignos na infância e na adolescência são raros em adultos e envolvem mais frequentemente células embrionárias, do sistema retículo-endotelial, do sistema nervoso central, do tecido conjuntivo e das vísceras (LUDWIG, 2008; SILVA *et al*, 2008).

O Sarcoma de Ewing foi descrito pela primeira vez em 1921 pelo Dr. James Ewing (EWING, 1972). Posteriormente, foi observado que havia um grupo de sarcomas ósseos e de partes moles que apresentavam características histológicas, imunohistoquímicas e citogenética semelhantes, incluindo o Sarcoma de Ewing Ósseo, Sarcoma de Ewing de Partes Moles (ANGERVAL, ENZINGER, 1975), Tumor Neuroectodérmico Primitivo ou Neuroeptelioma Periférico (JAFFE *et al*, 1984) e

Tumor de Askin (Tumor Neuroectodérmico Primitivo da parede torácica) (ASKIN *et al*, 1979). Estes tumores foram, então, considerados como parte do mesmo grupo ou família denominado TFSE. Estudos de genética molecular e cultura de tecidos demonstram que todos estes tumores são derivados da mesma célula-tronco primordial (LUDWIG, 2008) com diferenciação neuronal e que em 95% dos casos é possível identificar a translocação t(11;22)(q24;q12) nas células tumorais (HEARE *et al*, 2009).

O diagnóstico e o estadiamento precoce destas neoplasias são fundamentais para o planejamento e conseqüente sucesso do tratamento. A abordagem inicial de um paciente com suspeita de TFSE inclui a obtenção do histórico clínico seguido de exame físico completo e análise de exames laboratoriais e de imagem (JORGENSEN, 1991; LUDWIG, 2008; HUVOS, 1991). O diagnóstico definitivo é obtido com análise anatomopatológica de uma amostra do tumor. O planejamento e a execução da biópsia devem ser realizados por um médico ortopedista com experiência em Oncologia. O material colhido pela biópsia será submetido à análise patológica convencional e imunohistoquímica para que possa ser diferenciado de outros tumores que apresentam as mesmas características morfológicas, como neuroblastoma, rabdomiossarcoma e linfoma ósseo. Muitas vezes, o diagnóstico da doença é realizado em estágio avançado devido ao desconhecimento dos pais, ao medo do diagnóstico de câncer ou pela dificuldade de acesso à assistência médica (SILVA *et al*, 2008).

Os sintomas mais comuns são dor localizada progressiva e persistente no sítio do tumor, presença de tumoração palpável e calor local. Febre baixa, perda de peso e fraqueza são sintomas menos freqüentes que os pacientes também podem apresentar (HEARE *et al*, 2009; LUDWIG, 2008; JORGENSEN *et al*, 1991; CRIST, 1997; HUVOS, 1991). Estes sintomas sistêmicos não são constantes, o que contribui para o atraso do diagnóstico.

Os Sarcomas de Ewing Ósseo podem surgir em qualquer osso, mas são encontrados mais freqüentemente em ossos chatos (pelve, parede torácica, vértebras) e na região diafisária dos ossos longos dos membros inferiores e superiores (HEARE *et al*, 2009; LUDWIG, 2008; JORGENSEN *et al*, 1991; CRIST, 1997; HUVOS, 1991). O local de maior incidência do tumor primário é o fêmur proximal e a região pélvica (CRIST, 1997; HUVOS, 1991). Os órgãos acometidos pelas metástases em ordem de maior para menor freqüência são os pulmões, os ossos e a medula óssea (BICKERT, 2002; CRIST, 1997; HUVOS, 1991; JORGENSEN *et al*, 1991). Os Sarcomas de Ewing de Partes Moles localizam-se próximos aos músculos, tecidos fibrosos e adiposos, podendo invadir estruturas próximas como nervos periféricos, vasos sanguíneos e linfáticos (LUDWIG, 2008; CRIST, 1997; HUVOS, 1991).

O tratamento dos pacientes portadores de TFSE é complexo, exigindo o trabalho conjunto de equipes de profissionais experientes e especializados incluindo oncologistas pediátricos, patologistas, radioterapeutas, cirurgiões, radiologistas além das equipes de apoio, assim como nutricionistas, farmacêuticos, assistentes sociais, psicólogos e enfermeiras.

A estratégia de tratamento é individualizada para cada paciente, pois dependerá de uma série de fatores como a idade do paciente, o tamanho do tumor, a sua localização e extensão assim como o estágio da doença. A abordagem terapêutica no paciente com TFSE inclui o tratamento sistêmico que consiste na infusão endovenosa de medicamentos quimioterápicos associado ao tratamento local com cirurgia e/ou radioterapia (MAHESHWARI, CHENG, 2010; LUDWIG, 2008; CRIST, 1997; HUVOS, 1991; JORGENSEN *et al*, 1991; BICKERT, 2002; HEARE *et al*, 2009).

A quimioterapia normalmente é aplicada em duas etapas, antes e após o tratamento cirúrgico e/ou radioterapia. Os ciclos de quimioterapia pré-operatória têm

como objetivo reduzir o tamanho do tumor facilitando a sua posterior remoção cirúrgica, além de combater as possíveis células neoplásicas já disseminadas no momento do diagnóstico. A quimioterapia pós-operatória também contribui com eliminação de potenciais focos de células residuais locais que não puderam ser ressecadas assim como àquelas que possivelmente encontram-se à distância, como nos pulmões, ossos e medula óssea. O tratamento quimioterápico atual consiste em utilizar uma combinação de drogas aplicadas via endovenosa que inclui vincristina, adriamicina, ciclofosfamida, ifosfamida e etoposide. Efeitos colaterais e complicações, entretanto, podem sobrevir, as quais podem ser agudas ou tardias e dependem, dentre outros fatores, da idade e do tipo de quimioterapia utilizada e sua dose (HUVOS, 1991; CRIST, 1997).

Em relação ao tratamento local, a combinação das duas modalidades de terapia, a cirurgia e a radioterapia são aplicadas considerando as individualidades dos pacientes. A cirurgia para ressecção do Sarcoma de Ewing Ósseo consiste na retirada parcial ou de todo osso afetado seguido, se necessário, de implante de uma prótese. Em algumas situações, à medida que a criança cresce, a prótese poderá ser substituída por outra maior. Quando o tumor está localizado no osso da perna ou do braço, com grande comprometimento de tecidos circunvizinhos, a amputação do membro pode ser necessária. A radioterapia está indicada nos casos em que as margens cirúrgicas não foram adequadas, representando um risco elevado de existirem células neoplásicas residuais no sítio do tumor no pós-operatório e nos pacientes em que o procedimento cirúrgico não foi realizado. Assim como a cirurgia, a radioterapia também pode afetar as estruturas locais onde ela é aplicada, podendo alterar o crescimento ósseo e/ou causar o encurtamento de tendões e músculos, o que pode implicar em morbidade e até a necessidade de futuras cirurgias reparadoras (HUVOS, 1991; CRIST, 1997). Em relação

aos Sarcomas de Ewing de Partes Moles são válidos os mesmos conceitos cirúrgicos aplicados nos tumores ósseos, ou seja, ressecção do tumor com margens livres considerando as potenciais morbidades associadas ao procedimento.

3. JUSTIFICATIVA

O número de estudos clínicos na área da Oncologia Pediátrica no Brasil é menos expressivo do que observado na Oncologia Clínica possivelmente devido à menor incidência do câncer infantojuvenil. Em 2004, o GCBTFSE elaborou um projeto clínico multicêntrico denominado “Protocolo Brasileiro para o de Tratamento de Pacientes com Tumores da Família do Sarcoma de Ewing”, incluindo centros de pesquisa do Brasil e um centro do Uruguai, para avaliar a segurança e a eficácia de uma nova proposta de tratamento para esta neoplasia. Porém, o planejamento e a condução deste projeto clínico foi um desafio para a maioria dos centros participantes que não estavam familiarizados com as particularidades dos processos que envolvem a pesquisa clínica. Neste sentido, nós avaliamos algumas formalidades éticas, legais e regulatórias deste Protocolo que foi adotado por 16 instituições, através da análise dos trâmites regulatórios do Projeto junto aos CEPs, bem como o processo de obtenção do TCLE aos participantes.

4. OBJETIVO GERAL

Analisar a frequência da submissão do protocolo de pesquisa aos Comitês de Ética em Pesquisa e da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do projeto intitulado “Protocolo Brasileiro para o Tratamento de Pacientes com Tumores da Família de Sarcoma de Ewing”.

5. METODOLOGIA

5.1. Desenho do Projeto de Mestrado

Trata-se de estudo transversal retrospectivo

5.2. Considerações Éticas

O projeto de mestrado foi avaliado e aprovado pelo CEP do HCPA, registrado sob nº 09-014. Como o desenho do projeto de mestrado não tem caráter experimental, e sim, de coleta em bases de dados, o TCLE para aplicação nos pacientes foi dispensado, sendo necessário a assinatura, a submissão e a aprovação do Termo de Compromisso para Utilização de Dados Institucionais.

5.3. População do Projeto de Mestrado

A população foi composta por todos os pacientes com TFSE que corresponde a 180 oriundos de 15 centros de pesquisa no Brasil e 1 no Uruguai, totalizando em 16 centros participantes.

5.4. Resumo do Delineamento do Estudo Clínico

Trata-se de um estudo clínico de caráter observacional assistencial, com o objetivo de avaliar se o programa terapêutico proposto seria promissor em relação à resposta tumoral e ao perfil de segurança.

O desenho do estudo consistiu na classificação do paciente em um dos dois grupos de risco: baixo risco ou alto risco. Esta alocação ocorreu após o tratamento local com cirurgia. Todos os pacientes receberam quimioterapia de indução que incluiu dois ciclos consecutivos de ifosfamida, carboplatina e etoposide seguido de dois ciclos consecutivos de vincristina, doxorrubicina e ciclofosfamida a cada 3 semanas. Após a

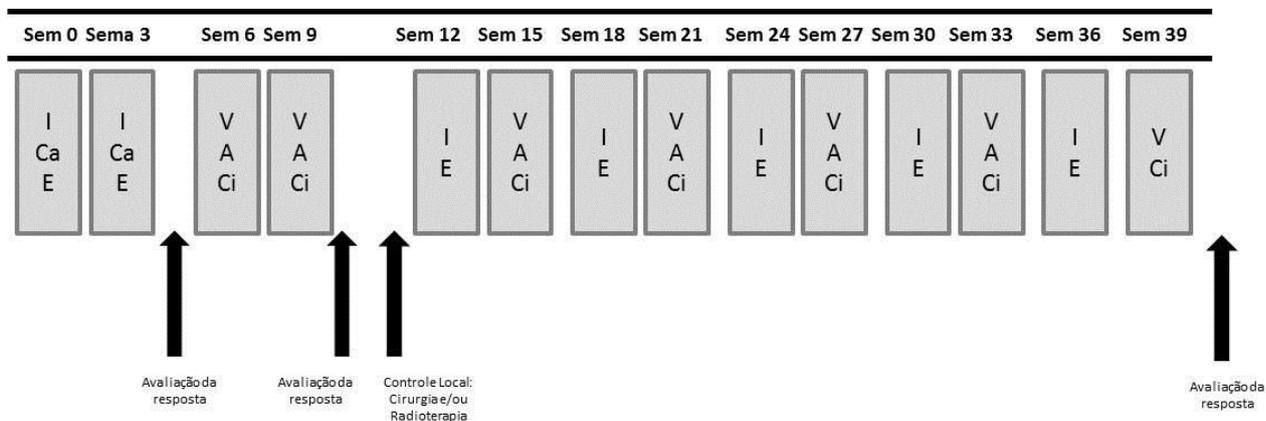
quimioterapia de indução, os pacientes foram avaliados para serem submetidos ao tratamento local. A quimioterapia após os quatro ciclos da indução dependia do grupo de risco:

a) Os pacientes de baixo risco receberam o tratamento com as drogas convencionais ifosfamida e etoposide com ciclos alternados de vincristina, doxorrubicina e ciclofosfamida.

b) Para os pacientes de alto risco foram administrados quatro ciclos adicionais de ifosfamida, carboplatina e etoposide intercalado com vincristina, doxorrubicina e ciclofosfamida. Portanto, estes pacientes receberam as drogas convencionais acrescidas de quatro doses de carboplatina.

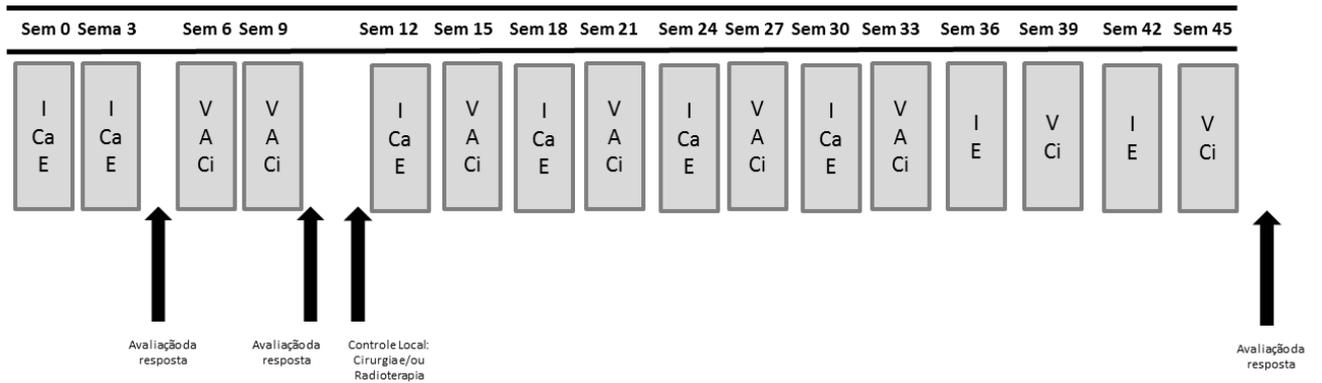
Os pacientes de baixo risco receberam quimioterapia durante um período total de 39 semanas, enquanto os pacientes de alto risco receberam o tratamento durante 45 semanas.

O esquema de tratamento descrito acima está resumido nas Figuras 1 e 2.



Legenda: I (Ifosfamida), Ca (Carboplatina), E (Etoposide), V (Vincristina), A (Adriamicina) e Ci (Ciclofosfamida)

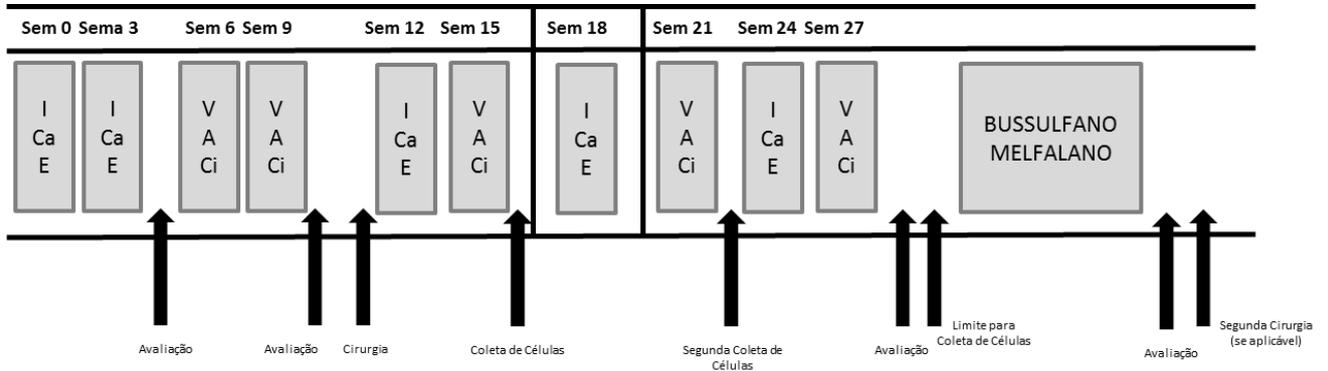
Figura 1: Esquema de tratamento para pacientes portadores de Tumores da Família do Sarcoma de Ewing, grupo de Baixo Risco.



Legenda: I (Ifosfamida), Ca (Carboplatina), E (Etoposide), V (Vincristina), A (Adriamicina) e Ci (Ciclofosfamida)

Figura 2: Esquema de tratamento para pacientes portadores de Tumores da Família do Sarcoma de Ewing, grupo de Alto Risco.

Os pacientes submetidos à quimioterapia de altas doses com resgate com células progenitoras hematopoéticas receberam o esquema de tratamento que foi definido em conjunto com o Comitê de Tumores da Família Ewing e Comitê de Transplante de Medula Óssea da Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (Figura 3).



Legenda: I (Ifosfamida), Ca (Carboplatina), E (Etoposide), V (Vincristina), A (Adriamicina) e Ci (Ciclofosfamida)

Figura 3: Esquema de tratamento para pacientes portadores de Tumores da Família do Sarcoma de Ewing, grupo de Quimioterapia de Altas Doses.

Este estudo clínico constou de três etapas de avaliações clínicas: pré-estudo, durante o tratamento proposto e no *follow up*. Os critérios *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* são amplamente utilizados para avaliar a resposta ao tratamento de tumores sólidos através de exames de imagem (THERASSE *et al*, 2000;

EISENHAUER *et al*, 2009). A taxa de resposta medida neste estudo clínico seguiu os critérios do *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*.

5.5. Logística das Visitas de Monitoria do Estudo Clínico

Os membros da coordenação do estudo clínico reuniram-se para selecionar os prováveis centros de Oncologia Pediátrica no Brasil que iriam participar do estudo. Após esta seleção, a coordenação do estudo divulgou a proposta a estes centros interessados e, posteriormente, um monitor de pesquisa fez contato com o pesquisador de cada centro selecionado, por telefone ou *e-mail*. Neste contato, o pesquisador foi informado sobre o resumo do estudo como objetivos, critérios de inclusão e exclusão, desenho do estudo, tratamento proposto e seus critérios de avaliações, como seria o registro dos dados e também sobre as visitas de monitoria que seriam realizadas ao longo do estudo.

Os centros que concordaram em incluir pacientes no estudo receberam uma visita pré-estudo da equipe de monitoria, ou seja, a primeira visita para esclarecer as dúvidas do pesquisador e de sua equipe. Neste encontro foi também avaliada a infraestrutura de cada centro de pesquisa, a capacitação dos profissionais envolvidos, a capacidade de recrutamento de pacientes, as dúvidas em relação ao preenchimento das fichas clínicas e obtidas informações sobre o CEP local. Todos os centros colaboradores receberam uma versão do protocolo, do TCLE e das fichas clínicas para que submetessem aos CEPs locais. Durante a condução do estudo clínico, os monitores de pesquisa analisavam desde fichas clínicas, documentos do arquivo do investigador, como documentos submetidos ao CEP local, e documentos-fonte, como prontuários médicos.

As visitas subseqüentes foram realizadas somente após agendamento prévio com o pesquisador ou coordenador de cada centro de pesquisa participante. Para este estudo clínico foi realizada uma visita semestral para cada instituição.

Todas as informações e também as pendências a serem resolvidas na próxima visita eram registradas nas cópias das fichas clínicas de cada paciente. Estas cópias eram mantidas no arquivo do Centro Coordenador do estudo.

5.6. Instrumento de Coleta de Dados do Projeto de Mestrado

Os dados utilizados para este projeto de mestrado foram coletados a partir das informações registradas nas fichas clínicas dos pacientes durante o período de 2004 a 2010.

5.7 Análise Estatística dos Dados

Os dados coletados foram armazenados em um banco de dados elaborado no programa Excel[®] para Windows 2007. A análise destes dados foi realizada através do programa SPSS[®], versão 14.0. A análise estatística dos dados foi realizada através da distribuição das freqüências absolutas e relativas.

6. REFERÊNCIAS

1. Angervall L, Enzinger FM. Extraskelatal neoplasm resembling Ewing's sarcoma. *Cancer* 1975; 36:240–51.
2. Askin FB, Rosai J, Sibley RK, Dehner LP, McAlister WH. Malignant small cell tumor of the thoracopulmonary region in childhood: a distinctive clinicopathologic entity of uncertain histogenesis. *Cancer* 1979; 43:2438–51.

3. Bickert BM. Treatment of common childhood malignancies. *Journal of Pharmacy Practice* 2002; 15(1): 42-51.
4. Brandalise S, Odone V, Pereira W, Andrea M, Zanichelli M, Aranega V, et al. Treatment results of three consecutive brazilian cooperative childhood ALL protocols: GBTLI-80, GBTLI-82 and -85. *ALL Brazilian Group Leukemia*. 1993;7(suppl 2):S142-5.
5. Brandalise SR, Pinheiro VR, Aguiar SS, Matsuda EI, Otubo R, Yunes JA, et al. Benefits of the intermittent use of 6-mercaptopurine and methotrexate in maintenance treatment for low-risk acute lymphoblastic leukemia in children: randomized trial from the Brazilian Childhood Cooperative Group--protocol ALL-99. *J Clin Oncol* 2010;28(11):1911-8
6. Brasil - Estatuto da Criança e do Adolescente, Lei 8.069, de 13 de julho de 1990, Brasília. In; 1990. Disponível em: <http://www.desenvolvimentosocial.sp.gov.br/a2sitebox/arquivos/documentos/182.pdf>. Acesso em 18.set.2011
7. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 01/88 de 13 de junho de 1988. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/>. Acesso em: 14.set.2011
8. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196/96 de 10 de outubro de 1996. Diretrizes e Normas Regulamentadoras de pesquisa Envolvendo Seres Humanos. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/docs/Reso196.doc>. Acesso em: 14.set.2011
9. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 251/97 de 07 de agosto de 1997. Normas de Pesquisa com Novos Fármacos, Medicamentos, Vacinas e Testes Diagnósticos Envolvendo Seres Humanos.

- Disponível em: <http://www.bioetica.ufrgs.br/res25197.htm>. Acesso em: 14.set.2011
10. Brunetto AL, Castillo LA, Petrilli AS, Boldrini E, Gregianin LJ, Costa C, et al. Ifosfamida, carboplatina, e etoposídeo como terapia de primeira linha em pacientes com sarcoma de Ewing de células pequenas (EFT): Um estudo do Grupo Cooperativo Brasil/Uruguai. *Journal of Clinical Oncology*, 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 27, No 15S (May 20 Supplement), 2009: 10547.
 11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in childhood cancer mortality –United States, 1990-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007 Dec 7;56(48):1257-61.
 12. Children's Oncology Group. Disponível em: <http://www.childrensoncologygroup.org>. Acesso em: 10.ago.2011
 13. Clotet J. O consentimento informado nos Comitês de Ética em pesquisa e na prática médica: conceituação, origens e atualidade. *Bioética* 1995;3(1):51-9.
 14. Código de Nuremberg. Tribunal Internacional de Nuremberg – 1947, Trials of war criminal before the Nuremberg Military Tribunals. *Control Council Law* 1949; 10(2): 181-182. Disponível em: <http://www.bioetica.ufrgs.br/nuremcod.htm>. Acesso em: 14.set.2011
 15. Código de Ética Médica. Resolução CFM nº 1931/2009. Disponível em: <http://www.bioetica.ufrgs.br>. Acesso em: 14.set.2011
 16. Conselho Nacional dos Direitos da Criança e do Adolescente. Resolução 41/95 – Direitos da Criança e do Adolescente Hospitalizado, Brasília; 1995. Disponível em: <http://www.bioetica.ufrgs.br/conanda.htm>. Acesso em: 14.set.2011

17. Crist WM. Doenças Neoplásicas e Tumores. In.: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, eds. Textbook of Pediatrics, 15th Edition Volume 2 - Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1997. P. 1669-712.
18. Daecke W, Ahrens S, Juergens H, Martini AK, Ewerbeck, Kotz R, et al. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of hand and forearm. Experience of the Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005;131(4): 219-25
19. de Camargo B, de Andrea ML, Franco EL: Catching up with history: Treatment of Wilms' tumor in a developing country. *Med Pediatr Oncol* 15:270-276, 1987.
20. de Camargo B. Formação de um Grupo Cooperativo Brasileiro para o Tratamento do Tumor de Wilms. *J Bras Urol* 13(2), 52-53. 1987.
21. de Castilho EA, Kalil J. Ética e pesquisa médica: princípios, diretrizes e regulamentações. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 38(4):344-347, 2005
22. Declaração de Helsinque – Princípios Éticos para Pesquisa Clínica Envolvendo Seres Humanos. Adotado pela 18ª Assembléia Geral da Associação Médica Mundial Helsinque, Finlândia, Junho 1964 e emendas. Disponível em: <http://www.bioetica.ufrgs.br/helsin1.htm>. Acesso em: 14.set.2011
23. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
24. Estimativa 2010: Incidência de Câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva,

- Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: Inca, 2009.
25. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: Inca, 2011.
26. Ewing J. Classics in oncology. Diffuse endothelioma of bone. James Ewing. Proceedings of the New York Pathological Society, 1921. CA Cancer J Clin 1972; 22:95–98.
27. Ferrari S, Sundby Hall K, Luksch R, Tienghi A, Wiebe T, Fagioli F, et al. Nonmetastatic Ewing family tumors: high-dose chemotherapy with stem cell rescue in poor responder patients. Results of the Italian Sarcoma Group/Scandinavian Sarcoma Group III protocol. Ann Oncol 2010;22(5):1221-7
28. Francisconi CF, Kipper DJ, Oselka G, Clotet J, Goldim JR. Comitês de Ética em Pesquisa: levantamento de 26 hospitais brasileiros. . Bioética 1995;3(1.):61-7.
29. Francisconi CF, Bulla MC, Benincasa C, Teixeira R, Goldim JR. Índice de Legibilidade dos Termos de Consentimento Informado Utilizados em Procedimentos Assistenciais no HCPA. Porto Alegre: 21a Semana Científica HCPA, 2001. Disponível em: <http://www.bioetica.ufrgs.br/helsin1.htm>. Acesso em: 20.set.2011
30. Goldim JR, Pithan CF, Oliveira JG, Raymundo MM. O processo de consentimento informado livre e esclarecido em pesquisa: uma nova abordagem. Ver Assoc Med Bras. 2003;49(4):372-4.

31. Goldim JR. A Avaliação do Projeto de Pesquisa: Aspectos Científicos, Legais, Regulatórios e Éticos. Rev HCPA 2006;26(1):83-6
32. Goldim JR. A avaliação ética da investigação científica de novas drogas: a importância da caracterização adequada das fases da pesquisa. Rev HCPA. 2007; 27(1): 66-73.
33. Goldim JR. Consentimento e Informação: A Importância da Qualidade do Texto Utilizado. Rev HCPA 2006;26(3):117-22
34. Goldim JR. O consentimento informado numa perspectiva além da autonomia. Rev AMRIGS. 2002;46(3/4):109-16.
35. Gómez Velásquez L, Gómez Espinosa LN. El valor del consentimiento informado en el Hospital de Ortopedia “Victorio de La Fuente Norvález”. Rev Mex Ortop Traumatol. 2000; 14(1):3-8.
36. Guariglia F, Bento SF, Hardy E. Adolescentes como voluntários de pesquisa e consentimento livre e esclarecido: conhecimentos e opinião de pesquisadores e jovens. Cad. Saúde Pública. 2006;22(1):53-62
37. Hardy E, Bento SF, Osis MJD. Consentimento Informado Normatizado pela Resolução 196/96: Conhecimento e Opinião de Pesquisadores Brasileiros. RBGO, 24 (1): 59 - 65, 2002
38. Heare T, Hensley MA, Dell'Orfano S. Bone tumors: osteosarcoma and Ewing's sarcoma. Curr Opin Pediatr. 2009;21(3):365-72.
39. Huvos AG. Ewing's Sarcoma. In.: Huvos AG, ed. Bone Tumors: Diagnosis, Treatment, and Prognosis. Second Edition. W.B. Saunders Company:Philadelphia. 1991. p. 533-52.
40. ICH/GCP. Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice (GCP). Brookwood Medical Publications: 1996.

41. Jaffe R, Santamaria M, Yunis EJ, Tannery NH, Agostini RM Jr, Medina J, et al. The neuroectodermal tumor of bone. *Am J Surg Pathol* 1984; 8:885–898.
42. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106-30.
43. Jorgenson KF, Weisgrau RA, Halpern J. Sarcoma de Ewing. In: Gottlieb RA and Pinkel D, Eds. *Manual de Oncologia Pediátrica*. MEDSI: Rio de Janeiro, 1991. p. 41-43.
44. Kiefer J. The history and importance of informed consent in clinical trials. *Serendip. Biology* 103. 2001
45. Kipper, DJ; Goldim, J. R. A pesquisa em crianças e adolescentes. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v. 75, n. 4, p. 211-212, 1999.
46. Lopes LF, Macedo CR, Pontes EM, Dos Santos Aguiar S, Mastellaro MJ, Melaragno R, et al. Cisplatin and etoposide in childhood germ cell tumor: brazilian pediatric oncology society protocol GCT-91. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1297-303.
47. Ludwig JA. Ewing sarcoma: historical perspectives, current state-of-the-art, and opportunities for targeted therapy in the future. *Curr Opin Oncol*. 2008 Jul;20(4):412-8.
48. Madeira, IT. A bioética pediátrica e a autonomia da criança. *Residência Pediátrica* 2011;1(Supl. 1):10-4.
49. Maheshwari AV, Cheng EY. Ewing sarcoma family of tumors. *J Am Acad Orthop Surg* 2010;18(2):94-107.
50. Miranda VC, Fede ABS, Lera AT, Ueda A, Antonangelo DV, Brunetti K, et al. Como consentir sem entender? *Rev Assoc Med Bras* 2009; 55(3): 328-34

51. Montesibos MR, Silva NA. Fundamentos e del consentimento escrito en cirugia. *Rev Argent Cir.* 1989; 56(3/4):150-2.
52. Murphy SB. The national impact of clinical cooperative group trials for pediatric cancer. *Medical and Pediatric Oncology* 1995;24:279-80.
53. Neiva-Silva L, Lisboa C, Koller SH. Bioética na Pesquisa com Crianças e Adolescentes em Situação de Risco: Dilemas Sobre o Consentimento e a Confidencialidade. *DST – J bras Doenças Sex Transm* 17(3): 201-206, 2005
54. Oliveira VL, Pimentel D, Vieira MJ. O uso do termo de consentimento livre e esclarecido na prática médica. *Revista Bioética* 2010; 18(3): 705 – 24
55. Oliveira JG, Pithan CF, Raymundo MM, Goldim JR. Comparação entre Problemas Verificados na Avaliação de Termos de Consentimento Informado entre Dois Períodos. Porto Alegre: 21a Semana Científica HCPA, 2001. Disponível em: <http://www.bioetica.ufrgs.br/helsin1.htm>. Acesso em: 20.set.2011
56. Petrilli S, de Camargo B, Filho VO, Bruniera P, Brunetto AL, Jesus-Garcia R, et al. Results of the Brazilian Osteosarcoma Treatment Group Studies III and IV: Prognostic Factors and Impacto n Survival. *J Clin Oncol* 2006; 24(7):1161-8.
57. Raymundo MM, Matte U, Goldim JR. Consentimento Informado e avaliação de projetos de pesquisa no período de 1996 a 1997. *Revista HCPA* 1998;18(supl):30-1.
58. Ross JA, Severson RK, Robison LL, Pollock BH, Neglia JP, Woods WG, et al. Pediatric cancer in the United States. A preliminary report of a collaborative study of the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *Cancer.* 1993;71(10 Suppl):3415-21.

59. Silva NH, Cajado LC, Silva CC et al. 10 anos de mortalidade por neoplasias no Brasil: Aspectos da ocorrência em crianças na faixa etária de 0 a 14 anos. In: Congresso Brasileiro de Oncologia Pediátrica, 2008, Gramado, Pôster, p. 177.
60. Schmitz EF, Cunha DJD, Goldim JR. Índices de legibilidade em termos de consentimento informado de projetos de pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Tema livre apresentado no III Congresso Brasileiro de Bioético e I Congresso de Bioética do Cone Sul, Porto Alegre, 2000. Disponível em: <http://www.bioetica.ufrgs.br/legi8889.htm>. Acesso em 20.set.2011
61. Teixeira VMF, Braz M. Estudo sobre o Respeito ao Princípio da Autonomia em Crianças e/ou Adolescentes sob Tratamento Oncológico Experimental, através do Processo de Obtenção do Consentimento Livre e Esclarecido Revista Brasileira de Cancerologia 2010; 56(1): 51-59
62. The Belmont Report – Office of the secretary “Ethical principles and Guidelines for Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research” april 18, 1979. Disponível em: <http://ohrs.od.nih.gov/guidelines/belmont.html#top>. Acesso em: 14.set.2011
63. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst. 2000;92(3):205-16.
64. Vietti TJ, Land VJ, Shuster JJ, Amylon M, Link M, Berard C, et al. Progress against childhood cancer: The Pediatric Oncology Group Experience. Pediatrics 1992;89:597-600.

65. Wagner HP, Dingeldein-Bettler I, Berchthold W, Lüthy AR, Hirt A, Plüss HJ, et al. Childhood NHL in Switzerland: incidence and survival of 120 study and 42 non-study patients. *Med Pediatr Oncol.* 1995;24(5):281-6.

7. ARTIGO EM PORTUGUÊS

ANÁLISE DA FREQUENCIA DE SUBMISSÃO DE UM PROJETO DE PESQUISA AOS COMITÊS DE ÉTICA E DA APLICAÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO DE UM ESTUDO CLÍNICO COOPERATIVO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA

Autores:

Maryelle M L Gamboa¹

Lauro J Gregianin²

¹Mestranda, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

²Médico oncologista pediátrico contratado no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Doutor em Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil e Professor do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

Autor responsável pela correspondência:

Lauro José Gregianin, Serviço de Oncologia Pediátrica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350 – 3º andar leste, 90035-903 Porto Alegre, RS, Brasil, Telefone: (51) 3359.8267, Fax: 3330.8087

RESUMO

OBJETIVO: Analisar a frequência da submissão do protocolo de pesquisa aos Comitês de Ética em Pesquisa e da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do projeto intitulado “Protocolo Brasileiro para o Tratamento de Pacientes com Tumores da Família de Sarcoma de Ewing”.

MÉTODOS: Trata-se de estudo transversal retrospectivo. Através das fichas clínicas dos pacientes foi realizada uma análise do trâmite regulatório, bem como, do processo de obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de 180 pacientes de 16 instituições.

RESULTADOS: Dez dos dezesseis centros submeteram o Protocolo ao Comitê de Ética em Pesquisa local. Em relação ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, 161 dos 180 pacientes e/ou seus representantes legais consentiram e assinaram o Termo aplicado pelo pesquisador. Destes, 123 assinaram o Termo de Consentimento específico do protocolo e 38 assinaram o Termo de Consentimento institucional. Em relação à data da assinatura do consentimento, 141 dos 161 pacientes assinaram o Termo de Consentimento após receberem as informações referentes ao estudo clínico e antes de iniciar o tratamento.

CONCLUSÃO: A maioria das instituições participantes apresenta uma estrutura adaptada ao assistencialismo e não estavam familiarizadas com aspectos éticos, legais e regulatórios que envolvem um projeto desta natureza.

Palavras-chave: Tumores da Família do Sarcoma de Ewing; Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, Comitê de Ética em Pesquisa; Oncologia Pediátrica.

INTRODUÇÃO

Dados epidemiológicos recentes mostram que a sobrevida dos pacientes portadores de câncer infantojuvenil tem melhorado significativamente nos últimos 20 anos.¹⁻³ Entre os aspectos que mais contribuíram para a melhoria no prognóstico desta população estão o aumento no número de centros especializados equipados com unidades de terapia intensiva e de radioterapia, a disponibilidade de exames de imagem e patológicos mais acurados assim como de antibióticos mais eficazes, o desenvolvimento de novas técnicas cirúrgicas e principalmente pela utilização de tratamentos quimioterápicos mais eficazes e menos tóxicos identificados através de estudos clínicos. Considerando que a incidência do câncer infantojuvenil é rara, dificilmente uma instituição atenderá isoladamente um número suficiente de pacientes para conduzir um estudo clínico randomizado e obter resultados cientificamente válidos em um período razoavelmente curto de observação. Portanto, a atuação dos grupos cooperativos em oncologia pediátrica estimulando a inclusão de pacientes de diferentes instituições nestes estudos, sempre respeitando os conceitos que delineiam a pesquisa clínica, resultou na identificação dos tratamentos disponíveis atualmente.

Os primeiros estudos clínicos cooperativos internacionais na área da Oncopediatria surgiram na década de 70 em que os pesquisadores de vários centros de pesquisa recrutaram pacientes com a finalidade de aplicar e comparar diferentes esquemas de tratamento. Os resultados favoráveis observados nestes estudos foram incorporados à assistência, determinando uma melhora significativa nos índices de cura desta população. Entretanto, apesar dos altos índices de sobrevida entre os pacientes acometidos por esta condição, os grupos cooperativos persistem na busca de esquemas terapêuticos mais eficazes, sempre através de estudos clínicos.⁴⁻⁸

No Brasil, a Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica reconhece a necessidade de estudos cooperativos que considerem a realidade brasileira e tem organizado e incentivado a formação de grupos cooperativos para os diversos tipos de tumores. A criação destes grupos visa a implantação de protocolos de tratamento e de pesquisa prospectivos considerando sempre a realidade de cada centro, utilizando os recursos existentes nas diferentes instituições que atendem crianças com câncer em todo o território nacional.⁹⁻¹⁵

Os estudos cooperativos são considerados de grande importância para o meio científico e caracterizam-se por serem executados simultaneamente em diversas instituições de pesquisa, conduzidas por diferentes pesquisadores e supervisionados periodicamente por monitores de pesquisa clínica. Durante as visitas de monitoria, esses profissionais são responsáveis pela verificação das informações geradas em cada centro de pesquisa, pela confirmação dos dados obtidos e, mais do que isso, avaliam se o estudo clínico está sendo conduzido de forma adequada às Boas Práticas Clínicas e legislações aplicáveis. Nesse sentido, os aspectos éticos e legais dos pacientes participantes são assegurados, primeiro através da aprovação da pesquisa clínica por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e segundo através do processo de obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) que detalha a natureza do estudo clínico e aborda os potenciais benefícios e prejuízos ao paciente que podem ocorrer durante a sua condução.^{16,17}

A criação e implantação de CEPs foram estabelecidas a partir da Declaração de Helsinque.¹⁸ No Brasil, a primeira resolução do Conselho Nacional de Saúde, denominada Resolução 01/88, definiu a necessidade da existência dos CEPs.¹⁹ Posteriormente, a Resolução nº 196/96²⁰ aprofundou os aspectos envolvendo a ética em pesquisa e estabeleceu que além da criação dos CEPs, havia também a necessidade da

criação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, a CONEP. As normas de pesquisa em saúde, sejam brasileiras ou internacionais, prevêm que todos os projetos de pesquisa que envolva seres humanos devem ser submetidos à análise e aprovação de um CEP previamente a sua execução. No item VII.14.a da Resolução 196/96 está descrito que “a revisão ética de toda e qualquer proposta de pesquisa envolvendo seres humanos não poderá ser dissociada da sua análise científica”. No levantamento realizado por Francisconi et al referente aos CEPs nacionais, verificou que entre os 26 hospitais brasileiros avaliados, apenas 15 instituições possuíam um CEP local. Os autores lamentam a forma inadequada como a pesquisa clínica em algumas instituições no Brasil está sendo realizada e salientam a importância do conhecimento das legislações nacionais e internacionais e das atribuições dos CEPs pelos investigadores.²¹

As normas éticas exigem que o paciente participante forneça seu consentimento livre e esclarecido, sendo esta abordagem fundamental para preservar o direito de autonomia e poder de decisão em relação a sua participação no estudo clínico.^{20,22-3}

Na definição estabelecida pelas Boas Práticas Clínicas, o consentimento é “*um processo pelo qual um sujeito de pesquisa confirma a sua disposição em participar de um estudo clínico particular depois de ter sido informado de todos os aspectos da pesquisa que são relevantes para sua decisão. Este consentimento é documentado por escrito por termo de consentimento livre e esclarecido que deve ser preenchido, assinado e escrito*”. Além disso, a Resolução de 196/96, artigo IV, em sua introdução, diz “*o respeito devido à dignidade humana exige que toda pesquisa se processe após o consentimento livre e esclarecido dos sujeitos, indivíduos ou grupos que, por si e/ou por seus representantes legais, manifestem a sua anuência à participação na pesquisa*”.²⁰

As informações referentes ao consentimento devem ser fornecidas de maneira verbal e por escrito utilizando uma linguagem compreensível, além disto, os

pesquisadores responsáveis devem estar disponíveis para esclarecer eventuais dúvidas. O paciente convidado a participar do estudo pode necessitar de um tempo para conversar com seus familiares antes de tomar sua decisão. Nestes casos, o pesquisador deve respeitar a solicitação do paciente. A assinatura do TCLE pelo paciente é a última etapa do processo e define o momento em que o participante documenta a sua autorização para a participação do estudo clínico.

Diversos estudos nacionais e internacionais referentes ao vocabulário empregado e a estrutura do texto do TCLE utilizado nas pesquisas tem sido objeto de publicação. Alguns TCLEs apresentam um baixo índice de entendimento do texto pelos pacientes.²⁴ ⁷ Isto muitas vezes deve-se a falta de adequação dos termos utilizados no TCLE aos baixos níveis de escolaridade e sócio-econômico dos participantes.²⁸⁻³⁴ A utilização de recursos áudio-visuais pode ser utilizada para facilitar a comunicação com os pacientes. Um estudo mostrou que os pacientes que receberam esta abordagem apresentaram um maior grau de entendimento quando comparado ao grupo que não recebeu este recurso.¹⁶ No entanto, Abd-Elsayed et al descreveram recentemente que Termos de Consentimentos em um formato realçado ou destacado, como exemplo utilizando uma textura diferente de papel ou, até mesmo, um formato chamativo, não melhoraram a compreensão dos pacientes ou a vontade de consentir e participar em estudos clínicos.³⁵

A obtenção de TCLE em estudos clínicos conduzidos na área da Oncologia Pediátrica apresenta aspectos que são peculiares à população de crianças e adolescentes. É importante considerar que os pacientes nesta faixa etária são emocionalmente mais inseguros e vulneráveis às adversidades, o que é intensificado pelo impacto do diagnóstico de um câncer. Considerando a ausência de capacidade legal da criança e do adolescente para fornecer o seu consentimento, este procedimento é assinado pelos pais ou representantes legais.^{36,37} Além do consentimento de seu representante legal é

necessário obter seu assentimento livre e esclarecido, considerando sua capacidade de compreensão. No Brasil, a participação de crianças e adolescentes em estudos clínicos é regulamentada pela Resolução 196/96.²⁰

O “Protocolo Brasileiro para Tratamento dos Pacientes Portadores de Tumores da Família do Sarcoma de Ewing” foi elaborado em 2004 a partir de um consenso entre pesquisadores de instituições brasileiras dedicadas ao atendimento de crianças com câncer. Este grupo entendeu que considerando que nossos pacientes portadores de Sarcoma de Ewing são diagnosticados em geral quando a doença encontra-se em um estágio mais avançado quando comparado com os países da América do Norte ou Europa, seria necessário elaborar e aplicar um programa de tratamento adaptado a realidade brasileira e, posteriormente, uruguaia. Basicamente o Protocolo recomendava o tratamento de acordo com o Grupo de Risco, ou seja, os pacientes com doença mais avançada, grupo denominado de Alto Risco, recebiam tratamento quimioterápico adicional quando comparado aos pacientes pertencentes ao grupo de Baixo Risco que recebiam o tratamento convencional.

O objetivo deste estudo foi analisar a frequência da submissão do protocolo de pesquisa aos Comitês de Ética em Pesquisa e da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do projeto intitulado “Protocolo Brasileiro para o Tratamento de Pacientes com Tumores da Família de Sarcoma de Ewing”.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal retrospectivo.

A população foi composta por 180 pacientes portadores de Sarcoma de Ewing procedentes de 15 centros de pesquisa no Brasil e 1 no Uruguai, totalizando em 16 centros participantes.

Os dados foram coletados a partir das informações registradas nas fichas clínicas e prontuários médicos dos pacientes atendidos durante o período de 2004 a 2010.

O projeto “Protocolo Brasileiro para o Tratamento de Pacientes com Tumores da Família do Sarcoma de Ewing” foi elaborado por um grupo que incluiu oncologistas pediátricos, cirurgiões ortopédicos, radioterapeutas e patologistas, e tinha como objetivo avaliar se o programa terapêutico proposto seria promissor em relação à resposta tumoral e ao perfil de segurança. O desenho deste estudo consistiu na classificação de cada paciente em um dos dois grupos de risco, Baixo risco ou Alto risco, considerando os principais aspectos clínicos que apresentam influência prognóstica. Os critérios utilizados para caracterizar os pacientes como sendo de Alto Risco consideraram a presença de pelo menos um dos seguintes itens: a) nível sérico de LDH 2,5 vezes acima do limite superior, b) tumor primário de localização pélvica, c) presença de metástases, ou d) tumor irressecável. Os demais pacientes foram alocados para o grupo de Baixo Risco. O esquema de tratamento está resumido nas Figuras 1, 2 e 3. Este estudo clínico recomendou que a verificação da eficácia ao tratamento fosse realizada após três avaliações clínicas em momentos diferentes. A primeira realizada antes de iniciar o tratamento, a segunda após a fase chamada “indução” e a última avaliação após o término do tratamento. Com estas informações seria possível comparar os exames de forma evolutiva. A resposta tumoral obtida neste estudo foi analisada de acordo com os critérios recomendados pelo *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*, o RECIST.^{38,39} A avaliação das toxicidades considerou os critérios do *Common Toxicity Criteria* versão 3.0, usualmente utilizado para avaliar eventos adversos em pacientes tratados com quimioterapia.⁴⁰

Figura 1: Esquema de tratamento para pacientes portadores de Tumores da Família do Sarcoma de Ewing, grupo de BAIXO RISCO

Figura 2: Esquema de tratamento para pacientes portadores de Tumores da Família do Sarcoma de Ewing, grupo de ALTO RISCO

Figura 3: Esquema de tratamento para pacientes portadores de Tumores da Família do Sarcoma de Ewing, grupo de QUIMIOTERAPIA DE ALTAS DOSES

Uma vez definido o esquema de tratamento, os membros coordenadores do estudo redigiram e enviaram o Protocolo para aprovação pelo CEP do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Após sua aprovação foram selecionados os centros de oncologia pediátrica que seriam convidados a participar do protocolo. A escolha considerou os centros que apresentavam no seu quadro clínico um oncologista pediátrico e um ortopedista com experiência em tumores ósseos além da disponibilidade de exames de imagem como tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética e das drogas quimioterápicas indicadas pelo estudo. Também foi considerada a presença de toda equipe de suporte que envolve o atendimento de crianças e adolescentes com câncer.

Após a identificação dos centros com critérios para participar do Protocolo, a coordenação do estudo encaminhou um convite formal, por telefone e/ou *e-mail*, para os respectivos investigadores. Posteriormente um monitor de pesquisa fez contato com cada pesquisador com potencial interesse e reforçou as informações relativas à proposta do Protocolo, incluindo seus objetivos, critérios de inclusão e exclusão, desenho do estudo, tratamento e critérios de avaliação de resposta. Este profissional também explicou como seriam os registros dos dados nas fichas clínicas e os procedimentos das visitas de monitoria ao longo do estudo.

Os centros que concordaram em participar do Protocolo receberam uma visita da equipe de monitoria para esclarecer as dúvidas do pesquisador e de sua equipe, antes da inclusão de pacientes. Neste encontro foi também avaliada a infra-estrutura de cada

centro de pesquisa, a capacitação dos profissionais envolvidos, a capacidade de recrutamento de pacientes, as dúvidas em relação ao preenchimento das fichas clínicas e obtidas informações sobre o CEP local. Todos os centros colaboradores que aceitaram participar do estudo receberam uma versão escrita e por meio eletrônico do protocolo, do TCLE e das fichas clínicas para que submetessem aos CEPs locais. A coordenação estabeleceu que somente após a aprovação pelo CEP local é que a instituição poderia incluir pacientes no estudo. Uma vez iniciada a inclusão de pacientes, os monitores de pesquisa realizaram visitas às instituições analisando as fichas clínicas, os documentos do arquivo do investigador, os documentos submetidos ao CEP local, e os documentos-fonte, como os prontuários médicos. Todas as informações e também as pendências a serem resolvidas na próxima visita eram registradas nas cópias das fichas clínicas de cada paciente. Estas cópias eram mantidas no arquivo do Centro Coordenador do estudo.

Com o estudo clínico em andamento, um centro Uruguaio foi também convidado a participar do estudo. A intenção em convidar este centro considerou sua proximidade geográfica, a potencial inclusão de um número significativo de pacientes, e as afinidades com o centro coordenador observada em experiências prévias com outros protocolos. O fato de a língua oficial deste país ser espanhola não foi considerado uma barreira para participação neste Protocolo.

RESULTADOS

A maioria dos 180 pacientes eram do sexo masculino, com faixa etária entre 0 e 28 anos, cor da pele branca, com doença localizada e pertencentes ao grupo de Alto Risco, conforme os critérios do protocolo. As características gerais dos pacientes estão descritas na tabela abaixo.

Tabela 1: Características dos pacientes e da doença (N=180)**Submissão do Protocolo de Pesquisa e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ao Comitê de Ética em Pesquisa**

Dezesseis instituições incluíram pacientes neste estudo clínico. Dez (62,5%) centros submeteram o Protocolo de pesquisa e seu TCLE ao CEP local sendo aprovado em todas estas instituições. Os pesquisadores responsáveis nestes centros enviaram a carta de aprovação emitida pelo CEP via *e-mail* ou fax para a Unidade de Pesquisa do Centro Coordenador. Apesar da recomendação do centro coordenador, cinco (31,2%) centros de pesquisa brasileiros e o centro uruguaio (6,3%) não submeteram o projeto ao seu CEP local ou regional.

Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Na revisão dos relatórios realizados pelos monitores de pesquisa foi observado que 161 dos 180 (89,4%) pacientes e/ou seus representantes legais consentiram e assinaram o TCLE aplicado pelo pesquisador responsável ou pessoas designadas a ele. Destes 161 casos, 123 (76,4%) assinaram o TCLE específico do protocolo que havia sido aprovado pelo CEP e 38 (23,6%) pacientes e/ou seus representantes consentiram o tratamento através da assinatura do TCLE próprio de cada instituição. Vinte e três (60,5%) destes 38 pacientes que consentiram o tratamento através do TCLE institucional estavam em atendimento na instituição do Uruguai e 15 (39,5%) em centros no Brasil.

Em relação à data da assinatura do consentimento, 141 (87,6%) pacientes e/ou seus responsáveis assinaram o TCLE após receberem as informações referentes ao estudo clínico proposto. Entretanto, a data da assinatura do TCLE de 20 pacientes (12,4%) é posterior ao início do tratamento.

As visitas de monitoria não encontraram qualquer tipo de TCLE, seja ele específico do protocolo ou institucional, nos prontuários de 19 (10,5%) pacientes. Estes pacientes estavam distribuídos em sete diferentes instituições.

Os resultados descritos acima referentes ao TCLE estão resumidos nas Tabelas 2 e 3.

Tabela 2: Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (N=180)

Tabela 3: Momento da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (N=161)

DISCUSSÃO

Os índices de sobrevida dos pacientes portadores de câncer infatojuvenil têm aumentado significativamente nos últimos anos, resultado de um conjunto de ações que inclui melhoria nos cuidados básicos, disponibilidade de exames laboratoriais e de imagem mais acurados e também pela utilização de tratamentos mais eficazes identificados pelos estudos clínicos multicêntricos. O câncer infatojuvenil é uma condição considerada rara, portanto, somente através da condução de estudos envolvendo diversas instituições é possível obter um número significativo de pacientes para atender seus objetivos dentro de um período razoavelmente curto de observação.

Atualmente, tanto os estudos clínicos cooperativos quanto os coordenados e patrocinados pela indústria farmacêutica devem obedecer aos mesmos padrões éticos, científicos e de qualidade. Os estudos que envolvem registros de novos medicamentos devem ser sujeitos a monitorização, auditoria e inspeções por terceiros, entretanto os estudos clínicos cooperativos não necessitam deste rigor no controle de sua condução. Nos estudos clínicos que envolvem somente questões assistenciais inerentes ao atendimento clínico de rotina destes pacientes, o médico assistente deve obedecer aos conceitos da boa prática clínica, conduta que deve ser seguida independente se seu

paciente está incluído ou não em algum Protocolo de estudo. Existem muitos estudos cooperativos que agregam importantes conhecimentos sobre a segurança e eficácia de uma ou mais drogas já aprovadas. Nestas situações, mesmo que não exista uma inspeção tão rigorosa quanto o observado nos estudos patrocinados pela indústria farmacêutica, em alguns países como os Estados Unidos, esse controle é sujeito a monitorização contínua por profissionais do próprio Centro Coordenador, como já demonstrado por diversos autores que manifestam preocupação com a qualidade dos dados.⁴¹⁻⁵ Alguns estudos descritivos demonstraram a importância de treinamento específico para as equipes de pesquisa que conduzem estudos clínicos na área da Oncologia.^{42,43} A visita de monitoramento é um aspecto que influencia de forma eficaz a qualidade da condução destes estudos e tem como aliado o conhecimento e a experiência dos investigadores.⁴³ Knatterud et al criaram um guia para a padronização do controle de qualidade de estudos multicêntricos, incluindo recomendações de ações apropriadas para os problemas mais frequentes que ocorrem durante um estudo clínico.⁴⁴

É importante salientar que além da uma preocupação em relação à confiabilidade dos dados coletados em um estudo clínico, outro aspecto igualmente importante e que necessita de uma atenção especial é a adequação do estudo às recomendações éticas, legais e científicas da legislação vigente. Estes aspectos tem sido foco de atenção dos estudos cooperativos na área da Oncologia Pediátrica, não somente nos desenvolvidos no Brasil, mas também nas instituições de todo o mundo.

Em relação aos aspectos éticos e legais discutidos neste artigo, toda e qualquer pesquisa clínica realizada em seres humanos deve seguir as normas e diretrizes internacionais e nacionais. Após o planejamento da pesquisa, o protocolo de pesquisa e o TCLE devem ser avaliados e aprovados por um CEP e, em algumas situações, é

necessária a avaliação pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. No estudo clínico, o investigador principal submeteu o protocolo de pesquisa e seu TCLE para o CEP local. Após sua aprovação, foi enviada uma cópia do Protocolo e do TCLE para todas as instituições interessadas a participar no estudo para que submetessem ao seu CEP. Esta documentação foi enviada via *e-mail* ou correio, sendo anexada a carta de aprovação do CEP do HCPA. Os centros candidatos foram informados que se ocorresse alguma dúvida sobre o trâmite regulatório, os monitores de pesquisa estariam à disposição para esclarecimentos. É importante salientar que no ano de 2004, quando o protocolo foi instituído, muitos pesquisadores ainda não estavam familiarizados com essa tramitação. A Coordenação do estudo clínico recomendava insistentemente às instituições candidatas que enviassem o protocolo de pesquisa e seu respectivo TCLE para aprovação nos CEP locais. Os monitores de pesquisa do centro coordenador que trabalhavam no início do estudo foram substituídos, da mesma maneira foi observado que em algumas instituições colaboradoras também houve uma mudança no quadro do pessoal envolvido com o projeto. Apesar da tentativa dos monitores e dos colaboradores de manter o mesmo seguimento nas funções, estes fatos podem ter contribuído para que alguns dados ficassem incompletos e de difícil resgate pela equipe que atualmente está em atividade. Como exemplo, foi observado que 5 centros de pesquisa brasileiros não enviaram o projeto para aprovação nos CEPs locais. O motivo pelo qual este procedimento não foi realizado não ficou registrado nos relatórios de monitoria. É importante salientar que se trata de um protocolo de tratamento que recomendava a utilização de um esquema de quimioterapia muito semelhante ao tratamento assistencial já em uso nestes centros. Relatos verbais de alguns investigadores destes centros consideraram o protocolo de caráter assistencial, não apresentando uma novidade terapêutica que justificasse sua submissão a um comitê de ética. Além do mais, é

possível também que estes 5 centros habitualmente não enviam projetos para apreciação pelo seu CEP local.

O centro de pesquisa do Uruguai não submeteu o projeto ao comitê de ética, pois a legislação local não exigia a aprovação de projetos desta natureza por um CEP. Naquela época havia apenas um CEP vinculado ao Sindicato Médico uruguaio. Para conduzir pesquisas com seres humanos, os pesquisadores uruguaio seguiram as orientações das diretrizes internacionais como a Declaração de Helsinque, Boas Práticas Clínicas e Diretrizes do Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas/Organização Mundial da Saúde. No entanto, em 2008, entrou em vigor o Decreto do Poder Executivo do Ministério da Saúde Pública do Uruguai que é muito similar à Resolução 196/96 do Brasil. No Capítulo VI nº 26 e 28 deste Decreto diz, respectivamente, que *“toda a investigação deverá ser submetida à apreciação de um Comitê de Ética em Investigação”* e *“se houver a impossibilidade de constituir um Comitê de Ética em Investigação, a instituição deverá apreciar o seu projeto em outra instituição que tenha um Comitê de Ética em Investigação, observando as indicações da Comissão Nacional de Ética em Investigação”*. Portanto, como o planejamento e o trâmite regulatório do estudo clínico iniciou em 2004 e esta determinação veio a vigorar posteriormente, em 2008, o centro de pesquisa do Uruguai aplicou o protocolo sem submeter ao comitê de ética. Salientamos também que neste decreto não há qualquer menção para submeter projetos em andamento iniciados antes de 2008. Curiosamente, a instituição do Uruguai contribuiu de maneira exemplar, sendo o centro que incluiu um número significativo de pacientes e apresentou o menor número de pendências durante todo o período de inclusão.

O processo de obtenção do TCLE permite que o paciente ou seu responsável seja informado sobre os riscos, desconfortos ou benefícios que o estudo clínico pode lhe

proporcionar, visando assim preservar o princípio de autonomia. No Brasil, a aplicação do TCLE na pesquisa clínica fundamenta-se na Resolução 196/96, além das normas e diretrizes internacionais. Cada centro de pesquisa deve elaborar o seu próprio TCLE para as atividades de rotina, porém, em estudos clínicos multicêntricos nacionais ou internacionais, deve-se adotar um modelo único para todas as instituições participantes, evitando que ocorram discrepâncias na elaboração do documento. Em uma pesquisa clínica somente o TCLE redigido especificamente para um determinado projeto e posteriormente aprovado pelo CEP é que apresenta valor regulatório. Com base na Resolução 196/96, o TCLE do Projeto TFSE foi elaborado pelo pesquisador responsável pelo estudo clínico cumprindo todas as exigências proposta pela legislação. Neste estudo clínico, todos os centros de pesquisa foram orientados a utilizar o mesmo TCLE do protocolo. No entanto, em 38 pacientes o consentimento foi fornecido através de um TCLE institucional. O TCLE institucional somente é válido para atividades assistenciais de rotina, mas pode ser utilizado em um estudo observacional se o mesmo for aprovado pelo CEP. Entretanto, em um estudo clínico se o pesquisador optar pelo TCLE institucional deve incluir as informações referentes à pesquisa em questão e também ser submetido e aprovado pelo CEP. A utilização do TCLE institucional para aplicação de quimioterapia foi considerada como um desvio de protocolo e esta conduta foi registrada nos relatórios de monitoria dos centros.

No item c do artigo IV.2 da Resolução, diz que “*todo o sujeito de pesquisa deve assinar ou ter sua impressão dactiloscópica em um TCLE*”. Vale ressaltar que a assinatura é importante, porém o fundamental é o seu processo de obtenção. É obrigatório que o pesquisador responsável ou sua equipe estejam certificados que todos os sujeitos de pesquisa não só tenham assinado o TCLE, mas de fato tenham entendido o seu total conteúdo. No estudo clínico em questão, verificamos que dezenove pacientes

ou seus representantes legais atendidos em sete instituições diferentes não assinaram o TCLE. Teoricamente esta atitude representa uma violação do protocolo e a situação destes pacientes deveria ser avaliada individualmente para entender a exata razão da ausência do TCLE. Entretanto, a razão pelo qual estes pacientes não assinaram o consentimento não ficou registrada nos prontuários médicos ou nos relatórios de monitoria. Acreditamos que o motivo mais provável é a ausência de rotina em aplicar consentimentos nestes centros. Como estes pacientes receberam o tratamento conforme o preconizado pelo protocolo, o que de certa forma caracteriza uma concordância com a proposta, a coordenação do estudo considerou este ato como um consentimento e não excluiu estes pacientes do estudo.

No artigo IV.3 da Resolução, diz que *“se houver qualquer restrição à liberdade ou ao esclarecimento necessários para o adequado consentimento do sujeito de pesquisa, um representante legal deve responder por ele”*. Quando as pesquisas são realizadas com a inclusão de crianças e adolescentes, estes devem participar ativamente do processo de obtenção do consentimento. Neste caso, dois tipos de consentimentos serão elaborados para a pesquisa clínica. Um termo de assentimento para o menor (sendo convidado a participar da pesquisa) e um termo de consentimento para o responsável legal (sendo informado que o menor está sendo convidado para participar da pesquisa e solicitando a sua autorização). Sendo assim, atualmente é mandatório que todo paciente envolvido em estudos clínicos na área da Oncologia Pediátrica também participe do consentimento através da assinatura do termo de assentimento, obviamente, quando o mesmo souber escrever o seu nome. No protocolo do estudo clínico não constava o termo de assentimento para as crianças e adolescentes. Como o TCLE ficou arquivado no centro de pesquisa correspondente, não sabemos se foram os pais ou o

paciente que assinaram o TCLE. Conforme citado acima, o adequado seria incluir um termo de assentimento para o menor e um TCLE para o representante legal.

No item IV da Resolução diz que *“toda a pesquisa se processe após o consentimento livre e esclarecido dos sujeitos que por si e/ou seus representantes legais manifestem a sua anuência à participação na pesquisa”*. Foi constatado que 20 pacientes assinaram o TCLE após o início da administração das drogas quimioterápicas. Entretanto, todos receberam uma explicação verbal do pesquisador responsável sobre a doença e o tratamento proposto pelo Protocolo Brasileiro antes de iniciar o tratamento, conforme consta nas evoluções do prontuário. Entendemos que o processo de assinatura do TCLE após a administração do primeiro ciclo de tratamento foi considerado uma violação, porém estes pacientes foram incluídos na população estudada, pois houve um consentimento verbal.

PROPOSTA DO NOVO PROTOCOLO DE PESQUISA

A partir da experiência adquirida com este protocolo, a Coordenação do estudo clínico considerou relevante continuar o projeto, mas com uma nova proposta de tratamento para os pacientes portadores de Sarcoma de Ewing. Este novo protocolo representa um consenso que ocorreu entre pesquisadores nacionais e internacionais que se reuniram durante o Congresso Brasileiro da Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica ocorrido durante o mês de novembro de 2008, em Gramado, Rio Grande do Sul. Foi realizado um encontro específico sobre TFSE, incluindo palestras de atualização pelos convidados do Children's Oncology Group e apresentações com as experiências dos grupos argentino, chileno, uruguaio e do Brasil. Posteriormente, após o consenso entre os participantes, foi aprovado o novo protocolo com a intenção de iniciar a inclusão de pacientes no primeiro semestre de 2011.

Considerando a participação de um número maior de centros nacionais e de outros países, estabeleceu-se que haveria número suficiente de pacientes para dois estudos paralelos, um direcionado aos portadores de doença localizada e outro para pacientes com doença metastática.

O objetivo deste novo estudo é avaliar a eficácia e a toxicidade do esquema de tratamento que consiste em quimioterapia de indução “compressiva” incluindo seis ciclos de quimioterapia com um intervalo de 14 dias entre cada ciclo seguido de cirurgia e/ou radioterapia, etapa esta denominada de tratamento local. Após o tratamento local serão aplicados oito ciclos adicionais de quimioterapia com o intervalo convencional de 21 dias entre os ciclos. A expressão “compressiva” foi utilizada pelo fato de que habitualmente o intervalo de tempo entre os ciclos de quimioterapia é de 21 dias e estudos anteriores evidenciaram que esta conduta contribui para uma maior eficácia do tratamento. Os pacientes com doença localizada serão randomizados para receber ou não doses adicionais de quimioterapia em baixas doses durante 12 meses (terapia metronômica) após término do tratamento convencional. Para os pacientes com doença metastática será usado o mesmo esquema de drogas e intervalos, entretanto não haverá randomização e todos os pacientes metastáticos receberão terapia metronômica, que será iniciada logo após o tratamento local.

CONCLUSÃO

A maioria das instituições participantes apresenta uma estrutura adaptada ao assistencialismo e não estavam familiarizadas com aspectos éticos, legais e regulatórios que envolvem um projeto desta natureza. Portanto, apesar da ocorrência de alguns desvios de protocolo, é importante esclarecer que se não houvesse este estudo clínico os pacientes atendidos nestas instituições receberiam o mesmo esquema de tratamento

proposto, porém não seriam beneficiados pelo controle de qualidade de dados e o acompanhamento metódico dos efeitos das drogas quimioterápicas pela equipe de monitoria.

REFERÊNCIAS

1. Smith MA, Seibel NL, Altekruse SF, Ries LA, Melbert DL, O'Leary M, et al. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *J Clin Oncol*. 2010;28(15):2625-34.
2. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(4):277-85.
3. Rodriguez-Galindo C, Spunt SL, Pappo AS. Treatment of Ewing sarcoma family of tumors: current status and outlook for the future. *Med Pediatr Oncol*. 2003 May;40(5):276-87. Review. Erratum in: *Med Pediatr Oncol*. 2003;41(6):594.
4. Murphy SB. The national impact of clinical cooperative group trials for pediatric cancer. *Medical and Pediatric Oncology* 1995;24:279-80.
5. Daecke W, Ahrens S, Juergens H, Martini AK, Ewerbeck, Kotz R, et al. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of hand and forearm. Experience of the Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005;131(4): 219-25
6. Wagner HP, Dingeldein-Bettler I, Berchthold W, Lüthy AR, Hirt A, Plüss HJ, et al. Childhood NHL in Switzerland: incidence and survival of 120 study and 42 non-study patients. *Med Pediatr Oncol*. 1995;24(5):281-6.
7. Vietti TJ, Land VJ, Shuster JJ, Amylon M, Link M, Berard C, et al. Progress against childhood cancer: The Pediatric Oncology Group Experience. *Pediatrics* 1992;89:597-600.

8. Ross JA, Severson RK, Robison LL, Pollock BH, Neglia JP, Woods WG, et al. Pediatric cancer in the United States. A preliminary report of a collaborative study of the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *Cancer*. 1993;71(10 Suppl):3415-21.
9. de Camargo B. Formação de um Grupo Cooperativo Brasileiro para o Tratamento do Tumor de Wilms. *J Bras Urol*. 1987;13(2):52-3.
10. de Camargo B, de Andrea ML, Franco EL: Catching up with history: Treatment of Wilms' tumor in a developing country. *Med Pediatr Oncol*.1987;15:270-6;
11. Lopes LF, Macedo CR, Pontes EM, Dos Santos Aguiar S, Mastellaro MJ, Melaragno R, et al. Cisplatin and etoposide in childhood germ cell tumor: brazilian pediatric oncology society protocol GCT-91. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1297-303.
12. Brandalise S, Odone V, Pereira W, Andrea M, Zanichelli M, Aranega V, et al. Treatment results of three consecutive brazilian cooperative childhood ALL protocols: GBTLI-80, GBTLI-82 and -85. *ALL Brazilian Group Leukemia*. 1993;7(suppl 2):S142-5.
13. Brunetto AL, Castillo LA, Petrilli AS, Boldrini E, Gregianin LJ, Costa C, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide as front-line therapy in patients with Ewing sarcoma family tumors (EFT): A study of the Brazil/Uruguay Cooperative Group. *Journal of Clinical Oncology*, 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 27, No 15S (May 20 Supplement), 2009: 10547.
14. Petrilli AS, Epelman S, Mendes WL, Machado T, Brunetto A, Pereira W, et al. Osteosarcoma 2000: Preliminary Results of the Brazilian Cooperative Group. In: *Thirty-Ninth Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology*, 2003, Chicago, IL. ASCO, 2003. v. 22. p. 801-801.

15. Petrilli AS, Gentil FC, Epelman S, Lopes LF, Bianchi A, Lopes A, et al. Increased survival, limb preservation, and prognostic factors for osteosarcoma. *Cancer*. 1991;68(4):733-7.
16. Goldim JR, Pithan CF, Oliveira JG, Raymundo MM. O processo de consentimento informado livre e esclarecido em pesquisa: uma nova abordagem. *Rev Assoc Med Bras*. 2003;49(4):372-4.
17. Goldim JR. A avaliação do projeto de pesquisa: aspectos científicos, legais, regulatórios e éticos. *Rev HCPA* 2006;26(1);.83-6
18. Declaração de Helsinki – Princípios Éticos para Pesquisa Clínica Envolvendo Seres Humanos. Adotado pela 18ª Assembléia Geral da Associação Médica Mundial Helsinque, Finlândia, Junho 1964 e emendas. Disponível em: <http://www.bioetica.ufrgs.br/helsin1.htm>. Acesso em: 14. set.2011
19. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 01/88 de 13 de junho de 1988. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/>. Acesso em: 14.set.2011
20. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196/96 de 10 de outubro de 1996. Diretrizes e Normas Regulamentadoras de pesquisa Envolvendo Seres Humanos. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/docs/Reso196>. Acesso em: 14.set.2011
21. Francisconi CF, Kipper DJ, Clotet J, Oselka G, Goldim JR. Comitês de Ética em Pesquisa: levantamento de 26 hospitais brasileiros. *Bioética (Brasília)*, Brasília, v. 3, n. 1, p. 61-67, 1995.
22. Madeira IR. A bioética pediátrica e a autonomia da criança. *Residência Pediátrica* 2011;1(Supl. 1):10-4

23. The National Commission for the Protection Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research: The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. DHEW Publication No. (OS) 78-0012, Washington, 1978, p.2.
24. Hereu P, Pérez E, Fuentes I, Vidal X, Suñé P, Arnau JM. Consent in clinical trials: what do patients know? *Contemp Clin Trials*. 2010;31(5):443-6.
25. Degerliyurt K, Gunsolley JC, Laskin DM. Informed consent: what do patients really want to know? *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(8):1849-52.
26. Pandiya A. Readability and Comprehensibility of Informed Consent Forms for Clinical Trials. *Patient Educ Couns*. 2012 May;87(2):243-9.
27. Terranova G, Ferro M, Carpeggiani C, Recchia V, Braga L, Semelka RC, Picano E. Low quality and lack of clarity of current informed consent forms in cardiology: how to improve them. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(6):649-55.
28. Goldim JR. O consentimento informado numa perspectiva além da autonomia. *Revista AMRIGS* 2002; 46 (3,4): 109-116.
29. Schmitz EF, Cunha DJD, Goldim JR. Índices de legibilidade em termos de consentimento informado de projetos de pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Disponível em: <http://www.bioetica.ufrgs.br/legi8889.htm>. Acesso em: 14.set.2011
30. Francisconi CF, Bulla MC, Benincasa C, Teixeira R, Goldim JR. Índice de legibilidade dos termos de consentimento informado utilizados em procedimentos Assistenciais no HCPA. Disponível em: <http://www.bioetica.ufrgs.br/legiass.htm>. Acesso em: 14.set.2011
31. Miranda VC et al. Como consentir sem entender. *Rev Assoc Med Bras* 2009; 55(3): 328-34

32. Montesibos MR, Silva NA. Fundamentos e del consentimiento escrito en cirugía. *Rev Argent Cir.* 1989; 56(3/4):150-2.
33. Gómez Velásquez L, Gómez Espinosa LN. El valor del consentimiento informado en el Hospital de Ortopedia “Victorio de La Fuente Norvárez”. *Rev Mex Ortop Traumatol.* 2000; 14(1):3-8.
34. Crepeau AE, McKinney BI, Fox-Ryvicker M, Castelli J, Penna J, Wang ED. Prospective evaluation of patient comprehension of informed consent. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93(19):e114(1-7).
35. Abd-Elsayed AA, Sessler DI, Mendoza-Cuartas M, Dalton JE, Said T, Meinert J, Upton G, Franklin C, Kurz A. A randomized controlled study to assess patients' understanding of and consenting for clinical trials using two different consent form presentations. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78(5):564-73.
36. Kipper DJ, GoldimJR. A pesquisa em crianças e adolescentes. *Jornal de Pediatria, Rio de Janeiro*, v. 75, n. 4, p. 211-212, 1999.
37. Hirschheimer MR, Constantino CFC, Oselka GW. Consentimento informado no atendimento pediátrico. *Rev Paul Pediatr* 2010;28(2):128-33
38. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000 2;92(3):205-16.
39. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47.

40. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). Disponível em: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf. Acesso em: 19.abr.2012.
41. Pollock BH. Quality assurance for interventions in clinical trials. Multicenter data monitoring, data management, and analysis. *Cancer* 1994 1;74(9 Suppl):2647-52.
42. Favalli G, Vermorken JB, Vantongelen K, et al. Quality control in multicentric clinical trials. An experience of the EORTC Gynecological Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 2000;36(9):1125-33.
43. van der Putten E, van der Velden JW, Siers A, Hamersma EA. A pilot study on the quality of data management in a cancer clinical trial. *Control Clin Trials* 1987;8(2):96-100.
44. Vantongelen K, Rotmensch N, van der Schueren E. Quality control of validity of data collected in clinical trials. EORTC Study Group on Data Management (SGDM). *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25(8):1241-7.
45. Knatterud GL, Rockhold FW, George SL, et al. Guidelines for quality assurance in multicenter trials: a position paper. *Control Clin Trials*. 1998;19(5):477-93.

LEGENDA DAS TABELAS

Tabela 1: Características dos pacientes e da doença (N=180)

Tabela 2: Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (N=180)

Tabela 3: Momento da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
(N=161)

Tabela 1: Características dos pacientes e da doença (N=180)

Características	N (%)
Idade no diagnóstico em anos	
Mediana	12
Variação	0.2 – 28.9
< 14 anos	108 (60)
≥ 14 anos	72 (40)
Sexo	
Masculino	109 (60.5)
Feminino	71 (39.5)
Cor da Pele	
Branca	148 (82.2)
Outra	32 (17.8)
Análise Histológica	
Sarcoma de Ewing	86 (47.7)
Tumor Neuroectodérmico Primitivo	69 (38.3)
Tumor Askin	18 (10)
Outra	7 (4)
Grupo de risco	
Alto	127 (70.5)
Baixo	53 (29.5)
Estágio da doença	
Localizada	110 (61.2)
Metastática	70 (38.8)

Tabela 2: Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (N=180)

Assinatura	N (%)
TCLE do protocolo	123 (76,4%)
TCLE institucional	38 (23,6%)
Uruguai	23 (60,5%)
Brasil	15 (39,5%)
Não assinaram o TCLE	19 (10,5%)

Tabela 3: Momento da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
(N=161)

Assinatura	N (%)
Antes do início do tratamento	141 (87,6%)
Após do início do tratamento	20 (12,4%)

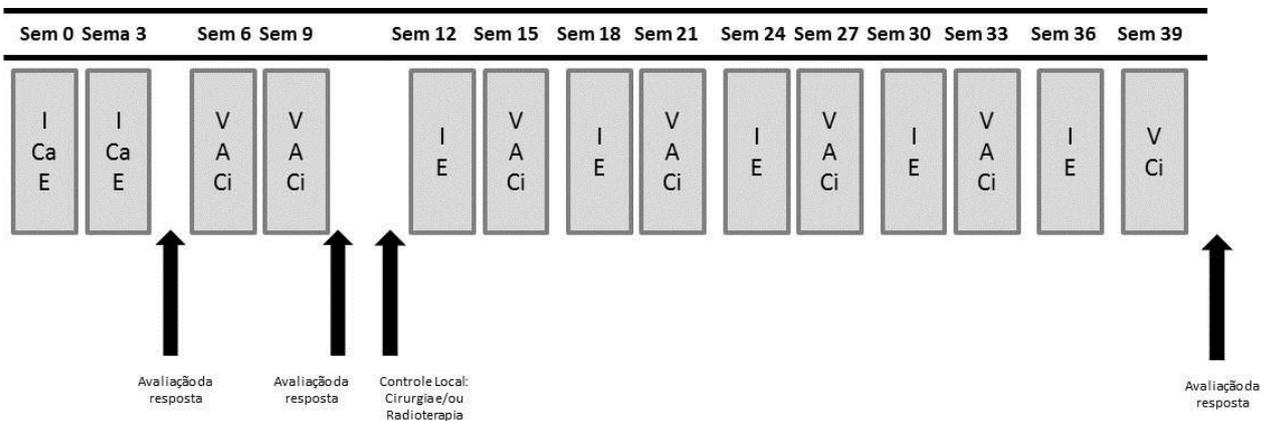
LEGENDA DAS FIGURAS

Figura 1: Esquema de tratamento para pacientes portadores de Tumores da Família do Sarcoma de Ewing, grupo de BAIXO RISCO

Figura 2: Esquema de tratamento para pacientes portadores de Tumores da Família do Sarcoma de Ewing, grupo de ALTO RISCO

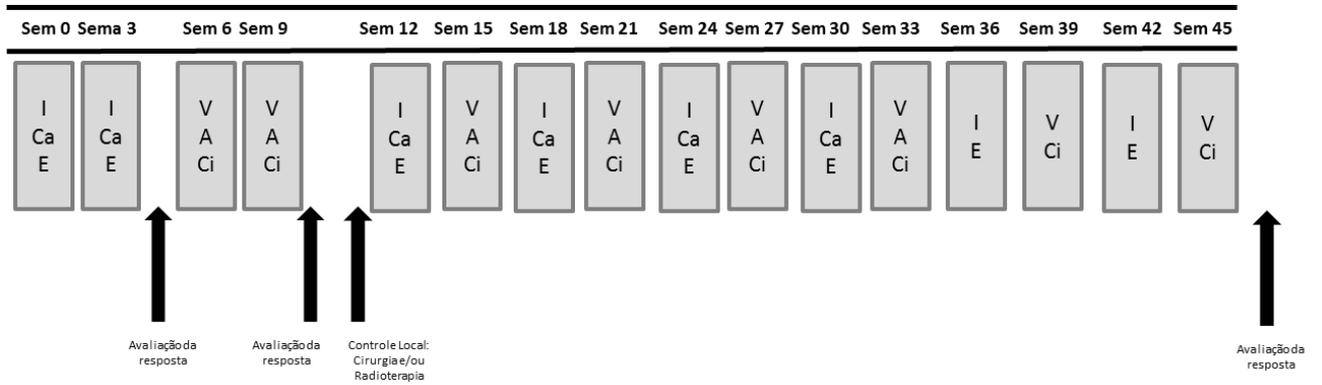
Figura 3: Esquema de tratamento para pacientes portadores de Tumores da Família do Sarcoma de Ewing, grupo de QUIMIOTERAPIA DE ALTAS DOSES

Figura 1: Esquema de tratamento para pacientes portadores de Tumores da Família do Sarcoma de Ewing, grupo de BAIXO RISCO



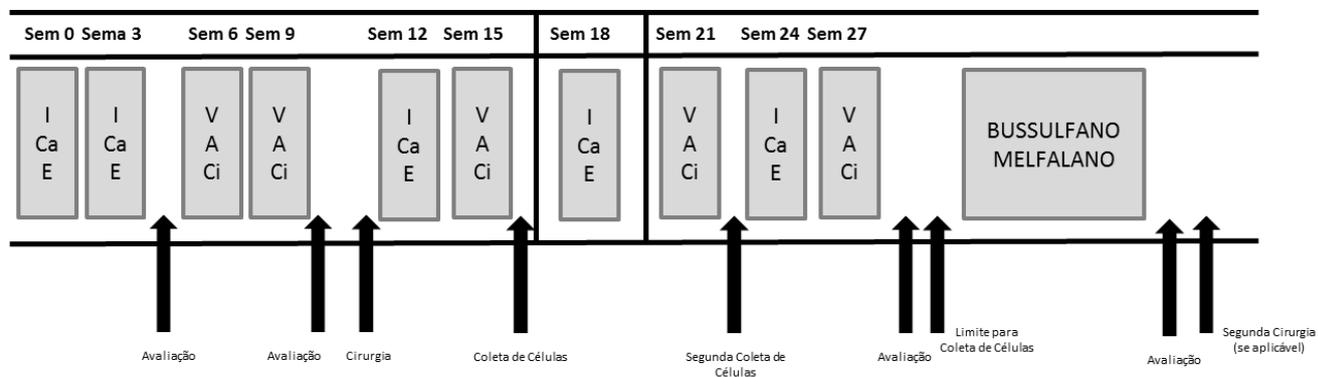
Legenda: I (Ifosfamida), Ca (Carboplatina), E (Etoposide), V(Vincristina), A (Adriamicina) e Ci (Ciclofosfamida)

Figura 2: Esquema de tratamento para pacientes portadores de Tumores da Família do Sarcoma de Ewing, grupo de ALTO RISCO



Legenda: I (Ifosfamida), Ca (Carboplatina), E (Etoposide), V(Vincristina), A (Adriamicina) e Ci (Ciclofosfamida)

Figura 3: Esquema de tratamento para pacientes portadores de Tumores da Família do Sarcoma de Ewing, grupo de QUIMIOTERAPIA DE ALTAS DOSES



Legenda: I (Ifosfamida), Ca (Carboplatina), E (Etoposide), V(Vincristina), A (Adriamicina) e Ci (Ciclofosfamida)

8. ARTIGO EM INGLÊS

Analysis of the Frequency of the Research Project Submission to the Institutional Research Board and the Application of the Informed Consent Form of a Cooperative Clinical Study on Oncology Pediatric

Authors:

Maryelle M L Gamboa¹

Lauro J Gregianin²

¹Fellow in Master Degree, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

²Pediatric Oncologist, Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre and Professor, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Corresponding Author:

Lauro José Gregianin, Pediatric Oncology Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre - 2350 Ramiro Barcelos Street- 3º East Floor, 90035-903 Porto Alegre, RS, Brazil, Phone: (55 51) 3359.8267, Fax: (55 51) 3330.8087

ABSTRACT

OBJECTIVE: To analyze the frequency of submission of the research protocol to the Institutional Research Board and application of Informed Consent Form related to a clinical trial entitled “Treatment of Patients with Ewing Sarcoma Family of Tumors: A study of the Brazilian Cooperative Group”.

METHODS: Retrospective cross-sectional study. Through patient records were performed an analysis of the regulatory proceeding and the signing of the Informed Consent Form by 180 patients from 16 institutions.

RESULTS: Ten of the sixteen centers submitted the Protocol to the local Institutional Review Board. Regarding the Informed Consent Form, 161 of 180 patients and/or their legal representatives consented and signed the Form applied by the researcher. Of these, 123 signed the consent form specific to the protocol and 38 signed an institutional form. Regarding the date the consent form was signed, 141 of 161 patients signed it after receiving information about the trial and before starting treatment.

CONCLUSION: Most of the participating institutions had a structure adapted to welfare and were not familiar with the ethical, legal and regulatory systems involved in a project like this.

Keywords: Ewing Sarcoma Family of Tumors; Informed Consent Form, Institutional Review Board; Pediatric Oncology.

INTRODUCTION

Recent epidemiological data show that the survival of childhood cancer patients has improved significantly over the past 20 years.¹⁻³ Among the aspects that have contributed to improve the prognosis of this population are the increasing number of specialized centers equipped with intensive care units and radiation therapy, more accurate imaging and pathological exams, as well as more effective antibiotics, the development of new surgical techniques and, especially, the use of more effective and less toxic chemotherapy treatments, as identified by clinical trials. Since the incidence of childhood cancer is rare, a single institution cannot treat a sufficient number of patients in order to conduct a randomized clinical trial and obtain scientifically valid results in a reasonably short period of observation. Therefore, the effort of pediatric oncology cooperative groups to encourage the inclusion of patients in studies by different institutions, while complying with the concepts that underlie clinical research, has resulted in the identification of currently available treatments.

International cooperative clinical trials in Pediatric Oncology first emerged in the 70's with researchers in different research centers recruiting patients with the purpose to administer and compare different treatment regimens. The favorable results observed in these studies were incorporated into healthcare, leading to a significant improvement in cure rates of this population. However, despite high survival rates among patients suffering from this condition, cooperative groups kept on seeking more effective therapeutic regimens through clinical trials.⁴⁻⁸

In Brazil, the Brazilian Society of Pediatric Oncology recognizes the need for cooperative studies and organizes and encourages the formation of cooperative groups for the various types of tumors. The creation of these groups aims to set up treatment protocols and prospective studies always considering the reality of each center and

using resources of different institutions that treat children with cancer throughout our country.⁹⁻¹⁵

Cooperative studies are considered of great importance to the scientific community and are characterized by being conducted simultaneously in several research institutions by different researchers and supervised periodically by a clinical research associate. During monitoring visits, these professionals are responsible for checking the information generated in each research center, confirming clinical data and, especially, evaluating whether a trial is being conducted in compliance with Good Clinical Practice principles and the applicable legislation. In this sense, the ethical and legal aspects of participating patients are insured, firstly, through the approval of the clinical research by an Institutional Review Board (IRB), secondly, through the process of obtaining an Informed Consent Form (ICF) that details the nature of the clinical trial and discusses the potential benefits and risks to the patient that may occur in the course of such study.^{16,17}

The creation and implementation of IRBs were based on the Declaration of Helsinki.¹⁸ In Brazil, the first resolution of the National Health Council, called Resolution 01/88, established the need for the existence of IRBs.¹⁹ Subsequently, Resolution No. 196/96²⁰ deepened the aspects involving research ethics and established that, besides the creation of IRBs, a National Committee for Research Ethics should be set up, the CONEP. The standards for health research, whether in Brazil or internationally, stipulate that all research projects involving human subjects should be subject to analysis and approval of an IRB prior to their implementation. Item VII.14.a of Resolution 196/96 states that "*the ethical review of any proposed research involving human subjects cannot be dissociated from scientific analysis.*" A survey conducted by Francisconi et al, concerning the IRB, found that, among 26 Brazilian hospitals

evaluated, only 15 institutions had an IRB. The authors complained about the inadequate way by which clinical research was performed in some Brazilian institutions and stressed that it was important that investigators be familiar with national and international laws and the responsibilities of IRBs.²¹

Ethical standards require that patients provide their consent, this approach is vital to preserving the right of autonomy and decision-making regarding their participation in a trial.^{20,22-3}

In the definition established by the Good Clinical Practice, consent is *“a process by which a subject confirms his willingness to participate in a particular clinical study after being informed of all aspects of research that are relevant to his decision. This consent is documented in writing at the end of the informed consent form, which must be completed, signed and written”*. In addition, Resolution 196/96, Article IV says in its introduction *“due respect for human dignity requires that all research be conducted after an informed consent has been obtained from subjects, individuals or groups who, by themselves and/or by their legal representatives, expressed their agreement to participate in research”*.²⁰

Information concerning the consent form must be provided verbally and written in understandable language; moreover, researchers should be available to clarify any doubts. Patients asked to participate in a study may need time to talk with their families before making a decision. In these cases, the researcher must respect the patient's request. The signature of an ICF by a patient is the last step in the process and defines the moment in which the participant shall document his/her authorization to participate in a clinical trial.

Several national and international studies have been published about the vocabulary and structure of the text in an ICF.²⁴⁻⁷ Some patients find the ICF text

difficult to understand. This is often due to a lack of appropriateness of the terms used in an ICF to the low levels of education and socioeconomic development of participants.²⁸⁻³⁴ Audio-visual resources can be used to facilitate communication with patients. A study showed that patients subjected to this approach had a higher degree of agreement when compared with a group that was not subjected to it.¹⁶ However, Abd-Elseyed et al reported, recently, that Consent forms in an enhanced or highlighted format (for example, printed on fine paper and presented in a folio) did not improve patients' understanding or willingness to consent and participate in clinical trials.³⁵

Obtaining informed consent in clinical trials conducted in the area of Pediatric Oncology has aspects that are peculiar to the population of children and adolescents. Importantly, patients in this age group are more emotionally insecure and vulnerable to adversity, which is enhanced by the impact of a cancer diagnosis. Considering the absence of legal capacity of children and adolescents to provide their authorization, the consent form is signed by their parents or legal guardians.^{36,37} In addition to the consent of a legal representative, it is necessary to obtain the free and informed consent of children and adolescents, given their ability to comprehend. In Brazil, the participation of children and adolescents in clinical trials is regulated by Resolution 196/96.²⁰

“Treatment of Patients with Ewing Sarcoma Family of Tumors: A study of the Brazilian Cooperative Group” was established in 2004 from a consensus among researchers from Brazilian institutions committed to the treatment of children with cancer. This group considered that Brazilian patients with Ewing sarcoma were usually diagnosed when the disease was already in an advanced stage, in comparison with countries in North America or Europe, so it would be necessary to develop and implement a treatment program adapted to the Brazilian population and, after, to the Uruguayan population. Basically, the protocol recommended that patients should be

treated according to their Risk Group, that is, patients with more advanced disease, the High Risk Group, would receive additional chemotherapy, while patients in the Low Risk Group would receive conventional treatment.

The objective of this study was to analyze the frequency of submission of the research protocol to the Institutional Research Board and application of Informed Consent Form related to a clinical trial entitled “Treatment of Patients with Ewing Sarcoma Family of Tumors: A study of the Brazilian Cooperative Group”.

MATERIALS AND METHODS

This is a retrospective cross-sectional study. The population consisted of 180 patients with Ewing Sarcoma in 15 research centers in Brazil and one in Uruguay, totaling 16 participating centers. Data were collected from information recorded in Case Report Forms and medical records of patients during the period of 2004 to 2010. “Treatment of Patients with Ewing Sarcoma Family of Tumors: A study of the Brazilian Cooperative Group” was written by a group that included pediatric oncologists, orthopedic surgeons, radiation oncologists and pathologists, and aimed to assess whether the proposed treatment program would be promising with respect to tumor response and safety profile. The design of this study consisted of assigning each patient to one of two risk groups, low risk or high risk, as the main clinical features that had prognostic influence. The criteria used to describe patients as High Risk considered the presence of at least one of the following: a) serum LDH 2.5 times as high as the upper limit, b) pelvic location of primary tumor c) presence of metastases, or d) unresectable tumor. The remaining patients were allocated to the Low Risk group. The treatment regimen is summarized in Figures 1, 2 and 3. This clinical study recommended that treatment efficacy should be verified after three clinical evaluations at different times.

The first was performed before the start of treatment, the second after the second phase called "induction", and, finally, after completion of treatment. With this information, it would be possible to compare the tests in an evolutionary way. Tumor response obtained in this study was analyzed according to criteria recommended by the Response Evaluation Criteria In Solid Tumours, RECIST.^{38,39} The evaluation considered the Common Toxicity Criteria, version 3.0, commonly used to assess adverse events in patients treated with chemotherapy.⁴⁰

Figure 1: Treatment Schema for Patients with Ewing Sarcoma Family of Tumors, group of LOW RISK

Figure 2: Treatment Schema for Patients with Ewing Sarcoma Family of Tumors, group of HIGH RISK

Figure 3: Treatment Schema for Patients with Ewing Sarcoma Family of Tumors, group of CHEMOTHERAPY OF HIGH DOSES

Once the treatment regimen was established, members of the Coordination drafted and sent the Protocol for approval by IRB of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre. After its adoption, the pediatric oncology centers that would be invited to participate in the protocol were selected. The selection considered centers that had a clinical oncologist and a pediatric orthopedic surgeon experienced in bone tumors in their staff, the availability of imaging exams, such as computed tomography and/or magnetic resonance imaging, and the chemotherapy drugs indicated by the study. The presence of the entire support team involved in the treatment of children and adolescents with cancer was considered as well.

After identification of the centers, the study coordination sent a formal invitation by phone and/or e-mail to their investigators. Subsequently, a clinical research associate contacted each researcher with a potential interest and reinforced the information related

to the proposed Protocol, including its objectives, inclusion and exclusion criteria, study design, treatment and response evaluation criteria. This clinical research associate also explained how data would be recorded in case report forms and the procedures of monitoring visits throughout the study.

The participating centers were visited by the monitoring team to answer questions made by the researcher and his team, before inclusion of patients. This meeting also evaluated the infrastructure of each research center, the professionals involved, the ability to recruit patients, the questions regarding the completion of case report forms and obtained information about the local IRB. All collaborating centers that agreed to participate received a written and an electronic version of the protocol, the ICF and the case report forms to be submitted to the local IRB. The coordination established that only after approval by the local IRB could the institution include patients in the study. Once the inclusion of patients started, monitors visited the institutions and analyzed CRFs, investigator's file documents, documents submitted to the IRB and medical records. All CRF copies were kept in archives in the study coordinating center.

A Uruguayan center was also invited to participate. The intention to invite this center took into account its geographical proximity, the potential inclusion of a significant number of patients, and the affinities with the center coordinator, as observed in previous experiments with other protocols. The fact that the official language in that country was Spanish was not regarded as a barrier to participating in the Protocol.

RESULTS

Most of the 180 patients were White males, aged between 0 and 28 years, with localized disease and assigned to the High Risk Group according to the protocol criteria. The general characteristics of the patients are shown in the table below.

Table 1: Patient and Disease Characteristics (N=180)

Submission of the Research Protocol and Informed Consent Form

Sixteen institutions included patients in this trial. Ten (62.5%) centers submitted the research protocol and its ICF to the local IRB, which were approved in all of these institutions. The researchers in these centers sent a letter of approval issued by the IRB via e-mail or fax to the Coordinating Center Research Unit. Despite the recommendation of the Coordinating Center, five (31.2%) Brazilian research centers and the Uruguayan center (6.3%) did not submit the project to the local or regional IRB.

Signing the Consent Form

In reviewing the reports made by the monitors, it was observed that 161 of 180 (89.4%) patients and/or their legal representatives consented and signed the ICF provided by the researcher. Of these 161 cases, 123 (76.4%) patients and/or their representatives signed the ICF-specific protocol and 38 (23.6%) an institutional ICF. Twenty-three (60.5%) of 38 patients who consented to the treatment proposed in the ICF were from the Uruguayan center and 15 (39.5%) from the Brazilian center.

Regarding the date the consent was signed, 141 (87.6%) patients and/or their guardians signed the ICF after receiving information about the proposed clinical trial. However, 20 patients (12.4%) signed it after the start of treatment. The monitoring visits did not find any type of ICF, either protocol-specific or

institutional, in the medical records of 19 (10.5%) patients. These patients were distributed across seven different institutions.

The results described above concerning the ICF are summarized in Tables 2 and 3.

Table 2: Signing the Informed Consent Form (N=180)

Table 3: Moment of Signing the Informed Consent Form (N=161)

DISCUSSION

The survival rates of patients with childhood cancer have increased significantly in recent years, the result of a set of actions that include improvement in primary care, availability of laboratory tests and more accurate imaging, as well as the use of more effective treatments identified by multicenter clinical trials. Childhood cancer is a rare condition; therefore, only by conducting studies in several institutions it is possible to obtain a significant number of patients to meet the study goals within a reasonably short period of observation.

Currently, both cooperative clinical trials and the ones coordinated and sponsored by the pharmaceutical industry must follow the same ethical, scientific and quality criteria. Studies involving records of new drugs should be subject to monitoring, audit and inspection by third parties; however, cooperative clinical trials do not require this strict control of their conduction. In clinical studies involving only healthcare issues inherent to the routine clinical care of these patients, the physician must comply with good clinical practice principles, a conduct that should be followed regardless of whether a patient is included or not in any study protocol. There are many cooperative studies that add important knowledge about the safety and efficacy of one or more drugs that have already been approved. In these situations, even if there is an inspection as

rigorous as that observed in studies sponsored by the pharmaceutical industry in some countries like the United States, this control is subject to continuous monitoring by professionals from the Coordinating Center, as demonstrated by several authors who express concern about data quality.⁴¹⁻⁵ Some descriptive studies have demonstrated the importance of specific training for research teams that conduct clinical trials in Oncology.^{42,43} The monitoring visit is an aspect that influences effectively the quality of the conduct of these studies and is supported by the knowledge and experience of researchers.⁴³ Knatterud et al created a guide to the standardization of quality control in multicenter studies, including recommendations for appropriately handling the most frequent problems that occur during a clinical trial.⁴⁴

Importantly, in addition to a concern about the reliability of data collected in a clinical study, another equally important aspect that needs special attention is the adequacy of the study recommendations to the ethical, legal and scientific legislation. These aspects have been the focus of cooperative studies in Oncology, developed not only in Brazil but also in institutions around the world.

With regard to ethical and legal issues discussed in this article, any clinical research performed on human subjects must follow the norms and international and national guidelines. After planning the research, the protocol and the ICF should be evaluated and approved by an IRB, and in some cases, assessment is required by the National Committee for Research Ethics. In the clinical study, the principal investigator submitted the research protocol and its ICF to the local IRB. After its approval, a copy of the Protocol and Informed Consent was sent to all institutions interested in participating in the study for submission to the local IRB. This documentation was sent via e-mail or mail, and attached to a letter of approval from the HCPA IRB. The applying centers were informed that if there were any questions about the regulatory

proceeding, research monitors would be available for questions. It is important to point out that, in 2004, when the protocol was introduced, many researchers were not familiar with this procedure. The coordination of the clinical trial center strongly recommended that the candidate institutions send the research protocol and its respective ICF to the local IRB for approval. The research monitors at the coordinating center who were initially involved in the study were replaced; similarly, in other collaborating institutions, a replacement of the staff involved with the project also took place. Despite the attempt of monitors and staff to maintain the same monitoring functions, these facts may have contributed to information incompleteness, which was not corrected by the currently active team. As an example, we observed that five Brazilian research centers did not submit the project to the local IRB for approval. The reason why this procedure was not performed was not recorded in the monitoring reports.. It is important to point out that the treatment protocol recommended the use of a chemotherapy regimen that was very similar to the treatment already being used in these centers. Some investigators considered that the protocol did not represent a new therapy that would justify its submission to an ethics committee. Moreover, it was also likely that these five centers did not usually send projects for consideration by the IRB.

The Uruguayan center did not submit the project to the ethics committee, because the local law did not require the approval of projects like this by an IRB. At the time, there was only one linked to the Medical Union of Uruguay IRB. To conduct research on humans, the researchers followed international guidelines adopted by Uruguay, such as the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice Guidelines of the Council for International Organizations of Medical Sciences/World Health Organization; however, in 2008, a Decree of the Public Health Ministry of Uruguay came into force, which was very similar to Resolution 196/96 in Brazil. Chapter VI No.

26 and 28 of this Decree stated that *"all research must be submitted to the Research Ethics Committee "* and *"if constituting an Ethics Committee investigation is impossible, the institution should consider conducting the project in another institution that has a Research Ethics Committee, observing the guidelines of the National Commission of Research Ethics."* Therefore, as the planning and regulatory proceeding of the trial began in 2004 and this resolution came into effect later in 2008, the Uruguayan research center applied the protocol submitted to the ethics committee. We emphasize that this decree did not mention the submission of ongoing projects that started before 2008. Interestingly, the Uruguayan institution provided a great contribution, as it included a significant number of patients and had the lowest number of disputes throughout the inclusion period.

The process of obtaining an ICF allows the patient or his guardian to be informed about the risks, discomforts or benefits that the clinical trial could provide, thus aiming to preserve the principle of autonomy. In Brazil, the application of an ICF in clinical research is based on Resolution 196/96, in addition to international standards and guidelines. Each research center should develop its own IC for routine activities; however, national or international multicenter clinical trials must adopt a single model for all participating institutions, avoiding discrepancies that occur in drafting the document. In a clinical trial, only an ICF written specifically for a particular project and subsequently approved by the IRB has regulatory value. Based on Resolution 196/96, the ICF of the clinical project was developed by the researcher responsible for the clinical trial meeting all the requirements proposed by the legislation. In this clinical study, all centers were instructed to use the same ICF protocol. However, 38 patients gave their consent using an institutional ICF. This form is only valid for routine care activities, but can be used in an observational study if approved by the IRB. However,

in a clinical trial, if the researcher so chooses, the institutional ICF should include information concerning the research in question and also be submitted to and approved by the IRB. The use of an ICF for institutional application of chemotherapy was considered a deviation from the protocol, and this behavior was recorded in the reports of the monitoring centers.

Item c, Article IV.2 of the resolution states that *"all research subjects must sign or put their fingerprint on the ICF."* Note that the signature is important, but the key is the obtaining process. It is mandatory that the researcher and his team be ensured that all research subjects not only signed the ICF, but also understood its full content. In the clinical trial in question, we found that nineteen patients or their legal representatives in seven different institutions did not sign the Informed Consent. Theoretically, this approach represents a protocol violation and the situation of these patients should be evaluated individually to understand the exact reason for the absence of an ICF. However, the reason why these patients did not sign the consent was not recorded in medical or monitoring records. We believe that the reason is most likely the absence of routine consent forms provided by the centers. However, because these patients were treated as recommended by the protocol, which somehow characterized an agreement to the proposal, this was regarded as consent by the study coordination, and they were not excluded from the study.

Article IV.3 of the resolution says that *"if there is any restriction on the freedom or the clarification needed for the adequate consent of a research subject,, a legal representative must answer for him."* When surveys are conducted with the inclusion of children and adolescents, they must actively participate in the process of obtaining consent. In this case, two types of consent will be prepared for clinical research. A consent form for the minor (invited to participate in the study) and a consent form for

the legal guardian (being told that the child is being invited to participate and asking for their consent). Thus, it is now mandatory that all patients involved in clinical trials in Pediatric Oncology sign an informed consent form, as long as they know how to write their names. The clinical trial protocol did not include a consent form for children and adolescents. As the ICF was filed at the research center, we did not know if it was a parent or the patient who had signed the Informed Consent. As mentioned above, the proper procedure would be to include the child patient and provide an ICF to the legal representative.

Section IV of the resolution says that *"all research is conducted after the consent of the subjects who by themselves and/or their legal representatives expressed their agreement to participate in research."* It was found that 20 patients signed the Informed Consent after the first administration of chemotherapy drugs. However, all patients were given a verbal explanation by the researcher about the disease and the treatment proposed before starting treatment, as shown in the chart developments. We understand that the process of signing the ICF after the administration of the first treatment cycle was considered a violation, but these patients were included in the study population, because there was a verbal consent.

PROPOSAL FOR NEW RESEARCH PROTOCOL

With the experience gained with this protocol, the trial coordination considered important to continue with the project, but with a new treatment proposed for Ewing sarcoma patients. This new protocol represents a consensus that occurred between national and international researchers who gathered at the Brazilian Congress of the Brazilian Society of Pediatric Oncology, held in November 2008, in Porto Alegre, Rio Grande do Sul. A specific meeting on Ewing Sarcoma Family of Tumors was held,

including refresher lectures by guests from the Children's Oncology Group and presentations describing the experiences of groups from Argentina, Chile, Uruguay, and Brazil. Later, the participants approved the new protocol with the purpose to start to enroll patients in the first half of 2011. Considering the participation of a greater number of national centers and from other countries, it was established that there would be enough patients for two parallel studies, one aimed at patients with localized disease and another for patients with metastatic disease. The objective of this new study was to evaluate the efficacy and toxicity of the treatment regimen consisting of "compressive" induction chemotherapy, including six chemotherapy cycles with a 14-day interval between each cycle followed by surgery and/or radiotherapy, this step was called local treatment. After local treatment, eight additional chemotherapy cycles would be applied with the conventional interval of 21 days between cycles. The term "compression" was used because the time interval between chemotherapy cycles is usually 21 days and previous studies showed that this approach contributes to a more effective treatment. Patients with localized disease will be randomized to receive or not additional low-dose chemotherapy for 12 months (metronomic therapy) after completion of the conventional treatment. For patients with metastatic disease, the same drug regimen and intervals would be used; however, there was no randomization and all metastatic patients would receive metronomic therapy, which should be initiated immediately after local treatment.

CONCLUSION

Most of the participating institutions had a structure adapted to welfare and were not familiar with the ethical, legal and regulatory systems involved in a project like this. Therefore, despite the occurrence of some protocol deviations, it is important to clarify

that, if no clinical trial had been conducted, patients treated in these institutions would still have received the same treatment regimen, but would not have benefited from data quality control and the monitoring of the effects of chemotherapeutic drugs by the monitoring team.

REFERENCES:

1. Smith MA, Seibel NL, Altekruse SF, Ries LA, Melbert DL, O'Leary M, et al. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *J Clin Oncol.* 2010;28(15):2625-34.
2. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev.* 2010;36(4):277-85.
3. Rodriguez-Galindo C, Spunt SL, Pappo AS. Treatment of Ewing sarcoma family of tumors: current status and outlook for the future. *Med Pediatr Oncol.* 2003 May;40(5):276-87. Review. Erratum in: *Med Pediatr Oncol.* 2003;41(6):594.
4. Murphy SB. The national impact of clinical cooperative group trials for pediatric cancer. *Medical and Pediatric Oncology* 1995;24:279-80.
5. Daecke W, Ahrens S, Juergens H, Martini AK, Ewerbeck, Kotz R, et al. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of hand and forearm. Experience of the Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005;131(4): 219-25
6. Wagner HP, Dingeldein-Bettler I, Berchthold W, Lüthy AR, Hirt A, Plüss HJ, et al. Childhood NHL in Switzerland: incidence and survival of 120 study and 42 non-study patients. *Med Pediatr Oncol.* 1995;24(5):281-6.
7. Vietti TJ, Land VJ, Shuster JJ, Amylon M, Link M, Berard C, et al. Progress against childhood cancer: The Pediatric Oncology Group Experience. *Pediatrics* 1992;89:597-600.

8. Ross JA, Severson RK, Robison LL, Pollock BH, Neglia JP, Woods WG, et al. Pediatric cancer in the United States. A preliminary report of a collaborative study of the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *Cancer*. 1993;71(10 Suppl):3415-21.
9. de Camargo B. Formação de um Grupo Cooperativo Brasileiro para o Tratamento do Tumor de Wilms. *J Bras Urol*. 1987;13(2):52-3.
10. de Camargo B, de Andrea ML, Franco EL: Catching up with history: Treatment of Wilms' tumor in a developing country. *Med Pediatr Oncol*.1987;15:270-6;
11. Lopes LF, Macedo CR, Pontes EM, Dos Santos Aguiar S, Mastellaro MJ, Melaragno R, et al. Cisplatin and etoposide in childhood germ cell tumor: brazilian pediatric oncology society protocol GCT-91. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1297-303.
12. Brandalise S, Odone V, Pereira W, Andrea M, Zanichelli M, Aranega V, et al. Treatment results of three consecutive brazilian cooperative childhood ALL protocols: GBTLI-80, GBTLI-82 and -85. *ALL Brazilian Group Leukemia*. 1993;7(suppl 2):S142-5.
13. Brunetto AL, Castillo LA, Petrilli AS, Boldrini E, Gregianin LJ, Costa C, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide as front-line therapy in patients with Ewing sarcoma family tumors (EFT): A study of the Brazil/Uruguay Cooperative Group. *Journal of Clinical Oncology*, 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 27, No 15S (May 20 Supplement), 2009: 10547.
14. Petrilli AS, Epelman S, Mendes WL, Machado T, Brunetto A, Pereira W, et al. Osteosarcoma 2000: Preliminary Results of the Brazilian Cooperative Group. In: *Thirty-Ninth Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology*, 2003, Chicago, IL. ASCO, 2003. v. 22. p. 801-801.

15. Petrilli AS, Gentil FC, Epelman S, Lopes LF, Bianchi A, Lopes A, et al. Increased survival, limb preservation, and prognostic factors for osteosarcoma. *Cancer*. 1991;68(4):733-7.
16. Goldim JR, Pithan CF, Oliveira JG, Raymundo MM. O processo de consentimento informado livre e esclarecido em pesquisa: uma nova abordagem. *Rev Assoc Med Bras*. 2003;49(4):372-4.
17. Goldim JR. A avaliação do projeto de pesquisa: aspectos científicos, legais, regulatórios e éticos. *Rev HCPA* 2006;26(1);.83-6
18. Declaração de Helsinki – Princípios Éticos para Pesquisa Clínica Envolvendo Seres Humanos. Adotado pela 18ª Assembléia Geral da Associação Médica Mundial Helsinque, Finlândia, Junho 1964 e emendas. Disponível em: <http://www.bioetica.ufrgs.br/helsin1.htm>. Acesso em: 14. set.2011
19. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 01/88 de 13 de junho de 1988. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/>. Acesso em: 14.set.2011
20. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196/96 de 10 de outubro de 1996. Diretrizes e Normas Regulamentadoras de pesquisa Envolvendo Seres Humanos. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/docs/Reso196>. Acesso em: 14.set.2011
21. Francisconi CF, Kipper DJ, Clotet J, Oselka G, Goldim JR. Comitês de Ética em Pesquisa: levantamento de 26 hospitais brasileiros. *Bioética (Brasília)*, Brasília, v. 3, n. 1, p. 61-67, 1995.
22. Madeira IR. A bioética pediátrica e a autonomia da criança. *Residência Pediátrica* 2011;1(Supl. 1):10-4

23. The National Commission for the Protection Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research: The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. DHEW Publication No. (OS) 78-0012, Washington, 1978, p.2.
24. Hereu P, Pérez E, Fuentes I, Vidal X, Suñé P, Arnau JM. Consent in clinical trials: what do patients know? *Contemp Clin Trials*. 2010;31(5):443-6.
25. Degerliyurt K, Gunsolley JC, Laskin DM. Informed consent: what do patients really want to know? *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(8):1849-52.
26. Pandiya A. Readability and Comprehensibility of Informed Consent Forms for Clinical Trials. *Patient Educ Couns*. 2012 May;87(2):243-9.
27. Terranova G, Ferro M, Carpeggiani C, Recchia V, Braga L, Semelka RC, Picano E. Low quality and lack of clarity of current informed consent forms in cardiology: how to improve them. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(6):649-55.
28. Goldim JR. O consentimento informado numa perspectiva além da autonomia. *Revista AMRIGS* 2002; 46 (3,4): 109-116.
29. Schmitz EF, Cunha DJD, Goldim JR. Índices de legibilidade em termos de consentimento informado de projetos de pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Disponível em: <http://www.bioetica.ufrgs.br/legi8889.htm>. Acesso em: 14.set.2011
30. Francisconi CF, Bulla MC, Benincasa C, Teixeira R, Goldim JR. Índice de legibilidade dos termos de consentimento informado utilizados em procedimentos Assistenciais no HCPA. Disponível em: <http://www.bioetica.ufrgs.br/legiass.htm>. Acesso em: 14.set.2011
31. Miranda VC et al. Como consentir sem entender. *Rev Assoc Med Bras* 2009; 55(3): 328-34

32. Montesibos MR, Silva NA. Fundamentos e del consentimiento escrito en cirugia. *Rev Argent Cir.* 1989; 56(3/4):150-2.
33. Gómez Velásquez L, Gómez Espinosa LN. El valor del consentimiento informado en el Hospital de Ortopedia “Victorio de La Fuente Norvárez”. *Rev Mex Ortop Traumatol.* 2000; 14(1):3-8.
34. Crepeau AE, McKinney BI, Fox-Ryvicker M, Castelli J, Penna J, Wang ED. Prospective evaluation of patient comprehension of informed consent. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93(19):e114(1-7).
35. Abd-Elsayed AA, Sessler DI, Mendoza-Cuartas M, Dalton JE, Said T, Meinert J, Upton G, Franklin C, Kurz A. A randomized controlled study to assess patients' understanding of and consenting for clinical trials using two different consent form presentations. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78(5):564-73.
36. Kipper DJ, GoldimJR. A pesquisa em crianças e adolescentes. *Jornal de Pediatria, Rio de Janeiro*, v. 75, n. 4, p. 211-212, 1999.
37. Hirschheimer MR, Constantino CFC, Oselka GW. Consentimento informado no atendimento pediátrico. *Rev Paul Pediatr* 2010;28(2):128-33
38. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000 2;92(3):205-16.
39. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47.

40. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). Disponível em: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf. Acesso em: 19.abr.2012.
41. Pollock BH. Quality assurance for interventions in clinical trials. Multicenter data monitoring, data management, and analysis. *Cancer* 1994 1;74(9 Suppl):2647-52.
42. Favalli G, Vermorken JB, Vantongelen K, et al. Quality control in multicentric clinical trials. An experience of the EORTC Gynecological Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 2000;36(9):1125-33.
43. van der Putten E, van der Velden JW, Siers A, Hamersma EA. A pilot study on the quality of data management in a cancer clinical trial. *Control Clin Trials* 1987;8(2):96-100.
44. Vantongelen K, Rotmensch N, van der Schueren E. Quality control of validity of data collected in clinical trials. EORTC Study Group on Data Management (SGDM). *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25(8):1241-7.
45. Knatterud GL, Rockhold FW, George SL, et al. Guidelines for quality assurance in multicenter trials: a position paper. *Control Clin Trials*. 1998;19(5):477-93.

TABLE LEGENDS

Table 1: Patient and Disease Characteristics (N=180)

Table 2: Signing the Informed Consent Form (N=180)

Table 3: Moment of Signing the Informed Consent Form (N=161)

Table 1: Patient and Disease Characteristics (N=180)

Characteristics	N (%)
Age at diagnosis, years	
Median	12
Range	0.2 – 28.9
< 14	108 (60)
≥ 14	72 (40)
Gender	
Male	109 (60.5)
Female	71 (39.5)
Race	
White	148 (82.2)
Other	32 (17.8)
Histologic Analysis	
Ewing Sarcoma	86 (47.7)
Primitive Neuroectodermal Tumor	69 (38.3)
Askin Tumor	18 (10)
Other	7 (4)
Risk Group	
High	127 (70.5)
Low	53 (29.5)
Stage	
Localized	110 (61.2)
Metastatic	70 (38.8)

Table 2: Signing the Informed Consent Form (N=180)

Signature	N (%)
ICF-specific protocol	123 (76,4%)
Institutional ICF	38 (23,6%)
Uruguay	23 (60,5%)
Brazil	15 (39,5%)
Not signed the ICF	19 (10,5%)

Table 3: Moment of Signing the Informed Consent Form (N=161)

Signature	N (%)
Before the start of treatment	141 (87,6%)
After the start of treatment	20 (12,4%)

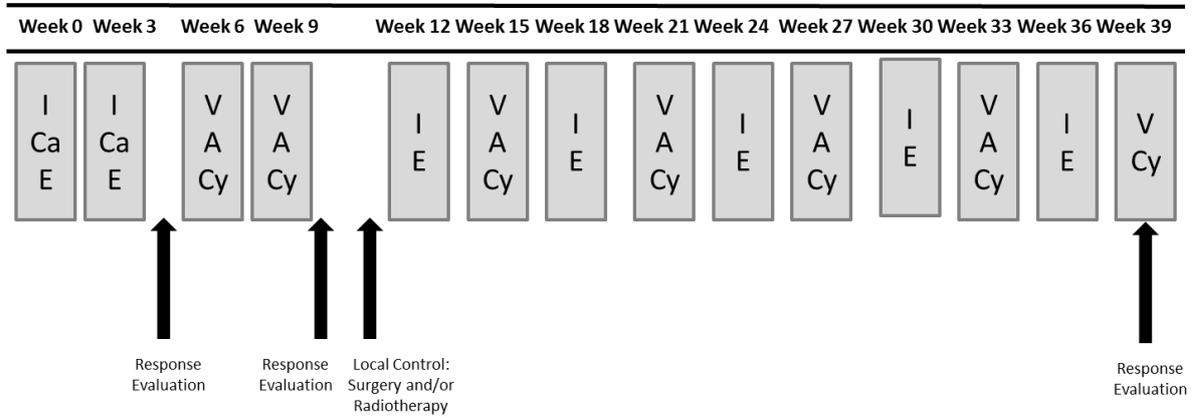
FIGURE LEGENDS

Figure 1: Treatment Schema for Patients with Ewing Sarcoma Family of Tumors, group of LOW RISK

Figure 2: Treatment Schema for Patients with Ewing Sarcoma Family of Tumors, group of HIGH RISK

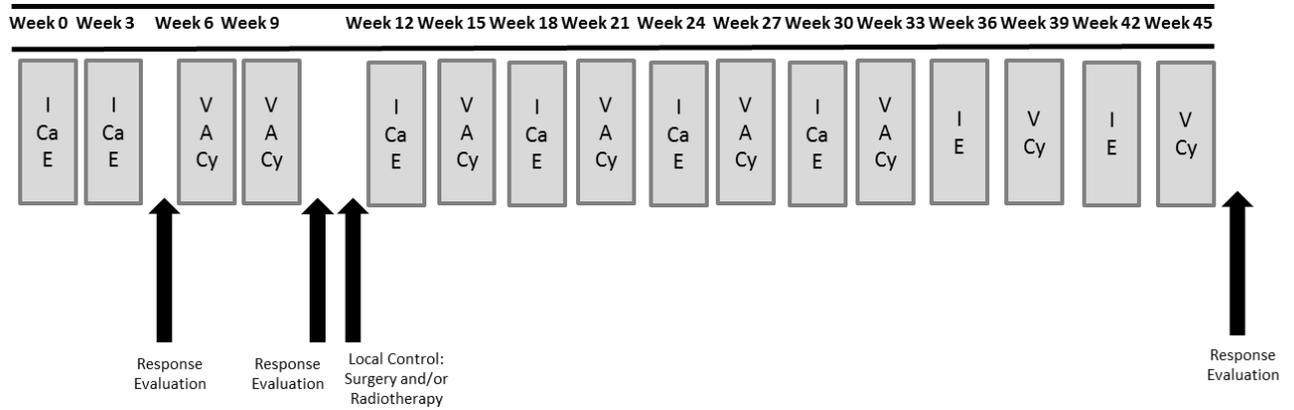
Figure 3: Treatment Schema for Patients with Ewing Sarcoma Family of Tumors, group of CHEMOTHERAPY OF HIGH DOSES

Figure 1: Treatment Schema for Patients with Ewing Sarcoma Family of Tumors, group of LOW RISK



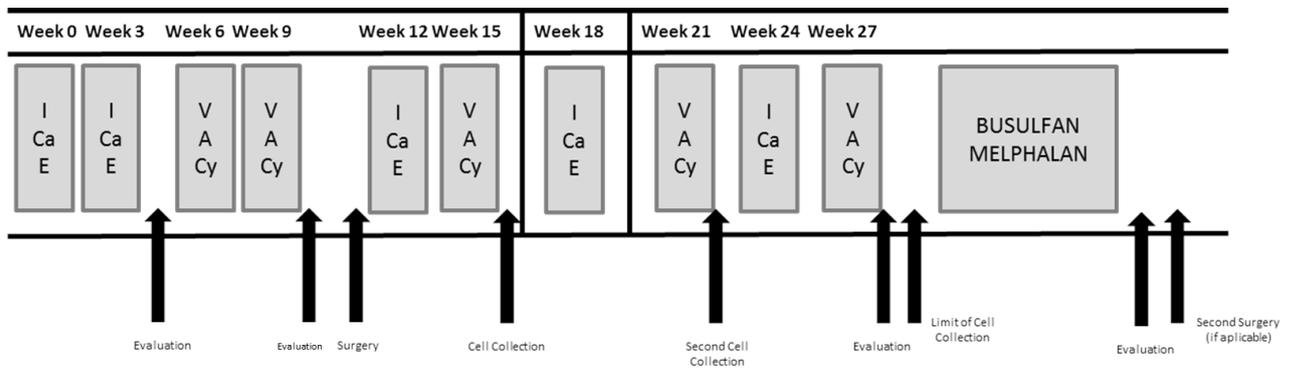
Legend: I (Ifosfamide), Ca (Carboplatin), E (Etoposide), V(Vincristina), A (Adriamycin) e Cy (Cyclophosphamid)

Figure 2: Treatment Schema for Patients with Ewing Sarcoma Family of Tumors, group of HIGH RISK



Legend: I (Ifosfamide), Ca (Carboplatin), E (Etoposide), V(Vincristina), A (Adriamycin) e Cy (Cyclophosphamid)

Figure 3: Treatment Schema for Patients with Ewing Sarcoma Family of Tumors, group of CHEMOTHERAPY OF HIGH DOSES



Legend: I (Ifosfamide), Ca (Carboplatin), E (Etoposide), V(Vincristina), A (Adriamycin) e Cy (Cyclophosphamid)

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos anos, os estudos clínicos se mostraram de extrema importância para a identificação de novas drogas e esquemas terapêuticos na área da Oncologia Pediátrica. Com o crescimento do número de estudos clínicos nesta área, é fundamental que os pesquisadores estejam cada vez mais familiarizados com os aspectos éticos, legais e regulatórios da pesquisa clínica. A Coordenação do estudo compreende que houve alguns problemas relacionados com estes aspectos, o que já era previsto, pois envolveu um número significativo de instituições de diversos locais do país, cada uma com suas peculiaridades nas rotinas de atendimento. Outro aspecto relevante é que muitas instituições apresentam uma estrutura adaptada ao assistencialismo e não estão familiarizadas com aspectos regulatórios que envolvem um projeto desta natureza. Mesmo com estas limitações, a condução de um estudo clínico nesta área deve considerar os potenciais benefícios aos pacientes, principalmente no aumento da sua sobrevida e isto só pode ser obtido envolvendo o maior número possível de pacientes. É importante esclarecer que se não houvesse este estudo clínico os pacientes portadores de Sarcoma de Ewing atendidos nestas instituições receberiam o mesmo esquema de tratamento proposto, porém não seriam beneficiados pelo controle de qualidade de dados e o acompanhamento metódico dos efeitos das drogas quimioterápicas pela equipe de monitoria.

Os desvios apresentados neste estudo são mais expressivos que os desenvolvidos e patrocinados pela indústria farmacêutica. Entre os principais fatores associados a esta discrepância estão a disponibilidade de tempo reduzida do médico assistente para se dedicar ao preenchimento das fichas clínicas e a atenção ou comunicação insuficiente do monitor de pesquisa com a equipe assistencial. Notou-se que a maioria dos relatórios de monitoria foi redigida de maneira objetiva, sendo que somente algumas pendências

foram descritas de forma mais detalhada. Este é um aspecto relevante que pode interferir na análise dos dados, visto que a riqueza das informações contribui para uma interpretação mais adequada de uma pesquisa clínica além de permitir identificar alterações e agir de maneira imediata com ações corretivas.

Todas as dificuldades e problemas observados estão sendo considerados cuidadosamente pela Coordenação do estudo para que nos próximos estudos clínicos não se repitam ou que sua incidência seja pelo menos minimizada. Por este motivo, a monitoria será mais rigorosa em termos de orientação e fiscalização do trâmite regulatório como no processo de obtenção do TCLE e do Termo de Assentimento para o novo protocolo de pesquisa proposto.

Os autores reconhecem e agradecem o esforço e participação de cada centro de pesquisa.

10. ANEXO

10.1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Estudo: “Protocolo Brasileiro para o Tratamento de Pacientes Portadores de Tumores da Família do Sarcoma de Ewing”

Investigador Principal: **Nome do Investigador Principal, Nome da Instituição, Endereço da Instituição e Telefone de contato**

Por favor, leia atentamente este termo de consentimento livre e esclarecido. Use o tempo necessário para lê-lo e para perguntar o máximo que desejar. Se houverem palavras ou informações que não estiverem claras, será um prazer para a equipe do estudo explicá-las a você.

INTRODUÇÃO

Seu filho(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa para o tratamento de pacientes com diagnóstico de tumores da família do sarcoma de ewing.

Os pacientes com diagnóstico de tumores da família do sarcoma de ewing recebem um tratamento com quimioterapia, além do tratamento local com cirurgia e/ou radioterapia.

O tratamento quimioterápico usado atualmente consiste de uma combinação de medicações chamadas: vincristina, doxorubicina e ciclosfosfamida, alternado com as medicações ifosfamida e etoposide.

A proposta deste estudo é tratar os pacientes com diagnóstico de tumores da família do sarcoma de ewing utilizando um tratamento semelhante ao convencional,

porém utilizando combinação das drogas ifosfamida, carboplatina e etoposide (ICE) no tratamento de indução.

OBJETIVOS DO ESTUDO

Aumentar os índices de cura dos pacientes com tumores da família do sarcoma de ewing.

Avaliar os efeitos colaterais do tratamento proposto.

PROCEDIMENTO DO ESTUDO

O tratamento será iniciado após uma avaliação clínica completa, ou seja, exames de sangue, exame físico e de imagem (raios-X de tórax, tomografia computadorizada e outros exames que seu médico julgar necessário), para que o médico possa classificar a doença do seu filho(a) como sendo de baixo ou alto risco e posteriormente encaminhá-lo ao tratamento mais adequado. O seu médico também solicitará que seu filho(a) colete uma amostra de sangue e uma amostra do líquido da medula óssea para que possa ser realizado um estudo molecular (ou seja, um estudo em laboratório para a avaliação dos genes da doença) para avaliar a presença ou não de alguma alteração genética que possa prever a evolução do tratamento. Sabemos que alguns pacientes com sarcoma de ewing que apresentam alterações nos seus genes, não respondem tão bem ao tratamento quando comparados com aqueles que não apresentam esta alteração.

Ambos os pacientes (baixo ou alto risco) receberão inicialmente uma terapia de indução de 4 ciclos de quimioterapia infundidas pela veia, ou seja, dois ciclos de ifosfamida, carboplatina e etoposide (ICE) seguido de dois ciclos de vincristina, adriamicina e ciclofosfamida (VAC). Nos dois primeiros ciclos as medicações serão infundidas durante 9 horas por 3 dias consecutivos a cada 3 semanas. Para os demais

ciclos de vincristina, adriamicina e ciclofosfamida (VAC) as medicações serão administradas pela veia com duração de 6 horas em 2 dias consecutivos, a cada 3 semanas.

Após os 4 ciclos de terapia de indução seu filho(a) será reavaliado e encaminhado para cirurgia e/ou radioterapia para o tratamento local da doença.

Para os pacientes classificados como sendo de baixo risco, após o tratamento local segue-se o tratamento com mais 10 ciclos de quimioterapia a cada 3 semanas com as medicações ifosfamida e etoposide (IE) intercalando com as medicações vincristina, adriamicina e ciclofosfamida (VAC), totalizando 39 semanas de tratamento.

Para os pacientes classificados como sendo de alto risco, após o tratamento local segue-se o tratamento com mais 12 ciclos de quimioterapia a cada 3 semanas com as medicações ifosfamida, carboplatina e etoposide (ICE) intercalando com as medicações vincristina, adriamicina e ciclofosfamida (VAC), totalizando 45 semanas de tratamento.

O tratamento será mantido enquanto seu filho(a) se beneficiar mantendo a doença sob controle. No caso de os efeitos colaterais serem muito intensos, progressão da doença ou qualquer outra condição médica que impeça o seu filho(a) de continuar, ele(a) será retirado do estudo. Além disso, você terá inteira liberdade de suspender a participação do seu filho(a) a qualquer momento, sem ter que apresentar qualquer razão para isso. A saída do estudo não afetará de modo algum o tratamento posterior nem sua relação com o médico ou com a equipe.

EFEITOS COLATERIAS E DECONFORTOS

O tratamento quimioterápico pode determinar os seguintes efeitos colaterais: enjôo, diarreia, vômito, feridas na boca, anemia, diminuição das células de defesa do organismo, febre e infecção.

É importante salientar que os efeitos colaterais são reversíveis, ou seja, ao parar o tratamento os efeitos cessam.

Mulheres em idade fértil devem ter especial atenção ao risco de mal formação no feto que podem estar associados ao uso das drogas quimioterápicas.

O desconforto associado com a coleta de sangue para os exames laboratoriais inclui: dor, hematoma ou outro desconforto no local da punção.

Durante o tratamento do seu filho(a) não deverá receber nenhuma medicação prescrita por outro médico, a menos que a equipe seja informada, ou no caso de alguma emergência.

BENEFÍCIOS POTENCIAIS

Seu filho(a) poderá se beneficiar ou não por participar deste estudo. As informações obtidas neste estudo poderão, no futuro, beneficiar outros pacientes uma vez que com ele se obterá conhecimento mais aprofundado sobre os tumores da família do sarcoma de ewing e a melhor forma de tratá-los.

COMPENSAÇÃO

Seu filho(a) não será pago para participar deste estudo.

CUSTOS

Os pacientes participantes do estudo serão acompanhados de acordo com a rotina de atendimento ambulatorial do serviço de oncologia pediátrica do hospital que eles utilizam. O tratamento e o acompanhamento médico não trarão custos ao seu filho(a).

REGISTROS MÉDICOS

O número de registro no hospital em que seu filho(a) receberá o tratamento poderá ser consultado anonimamente por autoridades legalmente reconhecidas, ou por indivíduos que trabalhem diretamente com o médico responsável por este tratamento, observando o devido sigilo profissional.

COM QUEM DEVE ENTRAR EM CONTATO EM CASO DE DÚVIDA

No caso de qualquer dúvida ou necessidade você poderá entrar em contato com:

Dr. Lauro Gregianin

Telefone: (51) 2101.8267/ 2101.8720

Enf^ª Luciane Di Leone

Telefone: (51) 2101.8012/ 2101.8725

Médico responsável pelo estudo: Dr. Algemir Brunetto Telefone: (51) 3330.8087

Se você concorda que seu filho(a) participe deste estudo, pedimos que você assine este consentimento de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde, de outubro de 1996, que assegura a proteção dos pacientes envolvidos em pesquisa biomédica.

Eu, abaixo assinado, responsável pelo
paciente_____ confirmo que fui informado
pelo médico_____ quanto aos riscos, vantagens
e possíveis efeitos adversos que possam ser resultantes do tratamento. Apresento, pois,
meu livre consentimento para que o paciente por quem sou responsável participe deste
estudo. Posso, a qualquer momento, optar por interrompê-lo sem motivo especial e sem
qualquer prejuízo aos cuidados que meu filho(a) tem direito de receber.

_____/_____/_____
Assinatura do Responsável pelo Paciente

_____/_____/_____
Assinatura do Paciente

_____/_____/_____
Assinatura do Médico Responsável