

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2018/2019

Mariana Assunção Maia Marques

Investigação Clínica em Pediatria: desafios e
oportunidades / Clinical Research in Paediatrics:
challenges and opportunities

março, 2019

FMUP

Mariana Assunção Maia Marques
Investigação Clínica em Pediatria: desafios e
oportunidades / Clinical Research in Paediatrics:
challenges and opportunities

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Pediatria

Tipologia: Monografia

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Doutora Maria do Bom Sucesso dos Santos Cardoso**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Revista Brasileira de Medicina - Pediatria Moderna**

março, 2019

FMUP

Eu, Mariana Assunção Raia Marques, abaixo assinado, nº mecanográfico 201307952, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 18/03/2019

Assinatura conforme cartão de identificação:

Mariana Assunção Raia Marques

NOME

Mariana Assunção Maia Marques

NÚMERO DE ESTUDANTE

E-MAIL

201307952 marianaa2m@gmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Pediatria

TÍTULO ~~DISSERTAÇÃO~~/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

"Investigação Clínica em Pediatria: desafios e oportunidades"

ORIENTADOR

Dr.ª Maria do Bom Sucesso dos Santos Cardoso

COORDINADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTES TRABALHOS APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	☐
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTES TRABALHOS (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	☐
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTES TRABALHOS.	☒

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 18/03/2019

Assinatura conforme cartão de identificação: Mariana Assunção Maia Marques

Aos meus pais, pelo apoio incondicional, e à Drª Maria do Bom Sucesso
por ter despertado em mim o fascínio pela Pediatria

Investigação Clínica em Pediatria: desafios e oportunidades

Clinical Research in Paediatrics: challenges and opportunities

Mariana Assunção Maia Marques, MS-6

Maria do Bom Sucesso dos Santos Cardoso, MD

Centro Hospitalar São João

Alameda Prof. Hernâni Monteiro

4200-319 Porto, Portugal

Resumo

A Investigação Clínica em Pediatria tem enfrentado vários desafios, ao longo dos tempos. As entidades governamentais, indústria e clínicos têm sido responsáveis pelas prioridades na investigação, que têm sido focadas essencialmente nas necessidades dos adultos. Estes e outros fatores conduziram a que as crianças se tornassem terapêutica e farmacologicamente “órfãs”. Este trabalho visa mostrar a outra face da questão, dando enfoque à real necessidade de investigação clínica na população pediátrica. Apesar da atenção que este assunto tem merecido nas últimas décadas e apesar de cerca de 27% da população mundial ter idade pediátrica, continuamos, ainda hoje, a verificar que os ensaios clínicos nesta faixa etária constituem apenas uma pequena percentagem do global.

Atualmente, cerca de 60% dos fármacos prescritos a crianças não estão aprovados para o uso pediátrico, porque nunca foram testados em ensaios clínicos nessas idades. Assim, os pediatras são forçados a prescrever esses fármacos a crianças, apenas baseados na informação extrapolada de estudos realizados em adultos. Esta infeliz situação condiciona a exposição a medicamentos, sem nenhuma evidência da sua segurança e eficácia em idade pediátrica.

Existem inúmeros entraves aos ensaios clínicos em pediatria, que passam por questões éticas, económicas, estruturais e organizacionais. Nomeadamente, para as companhias farmacêuticas, o mercado pediátrico é menos apelativo e é menor que o do adulto.

Ao longo dos anos, foram criadas oportunidades para estes desafios, incluindo estratégias para adequação dos ensaios à idade pediátrica, regulamentação e redes de ensaios clínicos pediátricos internacionais. Adicionalmente, neste trabalho, ter-se-á o cuidado de analisar, especificamente, a situação e evolução da Investigação Pediátrica em Portugal.

Palavras-chave: investigação clínica, ensaios clínicos pediátricos, crianças, ética, recrutamento, consentimento.

Abstract

Clinical research in Pediatrics has faced several challenges over time. Government agencies, industry, and clinicians have been responsible for research priorities, which have focused primarily on the needs of adults. These and other factors led to the “orphanage” of this age group, both therapeutic and pharmacologically. The aim of this review is to demonstrate otherwise, focusing on the actual need for clinical investigation in pediatric populations. Apart from the attention brought to this issue in past decades,

and the fact that 27% of the world's population are children, clinical randomized trials in this specific population are still a minority of all trials conducted.

Nowadays, about 60% of all drugs prescribed to children have not been approved for pediatric use, as they have never been tested in clinical trials of this age group. Therefore, pediatricians are forced to prescribe these drugs, only depending on evidence provided by adult trials to do so. This unfortunate conundrum leads to pharmacological exposure, without any evidence of safety and efficiency in this context.

Multiple limitations have been imposed to clinical trials in children, from ethical, economical, structural and organizational questions. Specifically, for the pharmaceutical companies, the pediatric population is not as financially appealing as the adult one.

Throughout history, opportunities have surged to battle these challenges, including strategies for suitable pediatric trials, regulation implementation, and the creation of international networks of pediatric trials. Foremost, in this review, we analyzed this particular situation in Portugal, focusing on the status and evolution of pediatrics' investigation in this country.

Keywords: clinical research, paediatric clinical trials, children, ethics, recruitment, consent.

Materiais e métodos

Foi realizada uma pesquisa através das bases de dados MEDLINE e PubMed. Pela revisão manual das referências dos artigos selecionados, foram incluídos aqueles que se revelaram adequados ao tema. Foram utilizados os termos “clinical research”, “paediatric clinical trials”, “children” e “ethics”, e selecionados apenas artigos em inglês e português. Foi também utilizada a plataforma *European Union Clinical Trials Register (EUCTR)* e a base de dados *European Clinical Trials Database (EudraCT)*.

Introdução

A investigação clínica em pediatria é um tema controverso, que tem sido encarado de diferentes perspetivas ao longo dos tempos, moldando-se à evolução tanto do mundo científico, como da ética e consciência sociais, assim como de interesses económicos. Um dos principais âmbitos deste trabalho é, precisamente, compreender a necessidade de investigação clínica em pediatria, analisar a situação atual da mesma, e explorar soluções para os desafios reconhecidos. Começar-se-á por esclarecer alguns conceitos, abordados no decorrer deste trabalho.

O termo investigação refere-se ao estudo e análise rigorosa de dados através de um protocolo elaborado, com a finalidade de responder a questões científicas com relevância para a sociedade e contribuir para o conhecimento generalizável (3). Na área da medicina, a investigação é fundamental e, dado o objeto de trabalho médico ser o ser humano, este constitui também o objeto ideal da investigação médica. Assim, a investigação médica com seres humanos tem sido considerada indispensável à melhoria dos procedimentos terapêuticos, diagnósticos e profiláticos e ao melhor conhecimento da etiologia e patogénese das doenças (3). Importa ainda salientar que “a investigação humana não transforma o homem em objeto de experiência, solicita antes a colaboração individual, informada e esclarecida, num importante objetivo social e humanista que pode ser fundamental, não só para o indivíduo em questão, como para as gerações vindouras que desenvolverão patologias idênticas.”(4).

A investigação científica utiliza vários tipos e desenhos de investigação, entre os quais se destacam os estudos observacionais e os estudos experimentais. Os observacionais caracterizam-se por um papel passivo do sujeito de estudo, sendo que este não é submetido a nenhuma intervenção (3). Nestes estudos, pode ser utilizada uma abordagem prospetiva ou retrospectiva (3). Os estudos experimentais são aqueles em que o sujeito de estudo é submetido a uma intervenção, por exemplo, uma terapêutica, e são observados os efeitos da intervenção no sujeito, perante um objetivo. A principal vantagem destes relativamente aos observacionais é a capacidade que os estudos experimentais têm de demonstrar causalidade (3).

Neste trabalho, utilizar-se-á também, frequentemente, o termo ensaio clínico, sendo que este representa “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou a verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou a identificar os efeitos indesejáveis destes, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia” (Lei nº 21/2014) (5). Deste modo, os ensaios clínicos permitem a obtenção de evidências confiáveis dos efeitos de um tratamento, através de intervenções em seres humanos rigorosas e controladas, possibilitando a evolução da medicina (3).

O desenvolvimento de novos medicamentos através de um ensaio clínico, passa por várias fases. Inicialmente, há uma Fase Pré-clínica, que pode demorar 3 a 6 anos, e corresponde ao desenvolvimento do plano do ensaio clínico e à sua aprovação pela Entidade Competente e Comissão de Ética (6). A Fase Clínica, por sua vez, demora em média 6 a 7 anos, no total, sendo dividida em 4 fases. A Fase I corresponde ao teste inicial do medicamento, para avaliar a segurança do fármaco em investigação, sendo testado em pequenos grupos, normalmente saudáveis (6). A Fase II visa avaliar a eficácia do fármaco e descobrir mais informações sobre a sua toxicidade, utilizando já grupos de pacientes maiores (entre 100 a 600) (6). A Fase III tem como objetivo a comparação do novo tratamento com o tratamento padrão utilizado, envolvendo 1000 a 5000 doentes (6). Nesta

fase, normalmente, os doentes são divididos em dois grupos, de forma randomizada: o grupo investigacional, que recebe a nova medicação e o grupo controle, que recebe o tratamento padrão, ou em alguns casos, o placebo (6). Segue-se a fase de aprovação para comercialização, pela entidade competente, EMA por exemplo. A Fase IV surge depois do início da comercialização e envolve estudos para confirmação dos resultados da fase III, correspondendo aos efeitos do fármaco a longo prazo na população doente (6).

O interesse pela abordagem da problemática da investigação clínica em pediatria, como base deste trabalho, surgiu com a constatação de que 60% a 70% dos medicamentos atualmente administrados a crianças apenas foram estudados em adultos, não estando aprovados pela *Food and Drug Administration (FDA)* para o uso pediátrico (7). Esta situação torna-se ainda mais alarmante se considerarmos os fármacos utilizados em recém-nascidos, onde apenas 10% destes estão aprovados para o uso neonatal pela FDA. Um dos principais motivos para estes fármacos não terem sido aprovados para utilização em crianças é o facto de não terem sido testados, com sucesso, em ensaios clínicos pediátricos (7). Significa isto, que para tratar os seus doentes, os pediatras são forçados a utilizar fármacos apenas baseados na informação extrapolada de estudos realizados em adultos (2). Esta realidade torna possível a utilização de fármacos ineficazes ou fármacos com efeitos secundários desconhecidos em crianças, pois a informação existente sobre segurança e eficácia de muitos fármacos na população pediátrica é muito escassa e não pode ser extrapolada dos dados dos adultos (8). Surge então a questão do porquê desta resistência à realização de ensaios clínicos pediátricos, que constituirá um dos pontos principais a abordar neste trabalho.

É urgente abordar as deficiências nesta área de investigação, para que se acelere, radicalmente, o acesso equitativo a terapias baseadas em evidência na população pediátrica (8). Pois, uma criança não pode ser considerada um adulto pequeno, assim como metade da dose de um fármaco para adultos não pode ser considerada a dose adequada a uma criança (9).

Perspetiva Histórica

O primeiro estudo científico realizado na população pediátrica documentado data de 1796, a experiência de vacinação contra a varíola de Edward Jenner (2). Apesar de terem sido encontradas descrições de doença na criança em textos do antigo Egito, Grécia e textos Romanos, não há documentação de investigação médica em crianças anteriormente ao século XVIII (2).

No século XIX, com o surgimento da Medicina Pediátrica como uma especialidade reconhecida, as crianças nos hospitais e orfanatos começaram a constituir uma fonte de experimentação, o que acontecia sem grandes obstáculos éticos (2). A

principal oposição a estes estudos começou no final do século XIX com o movimento antivivisseccionista, que protestava contra o uso de animais e crianças em atividades de investigação, tendo sido, aí, pela primeira vez, sentida a necessidade de regularizar a investigação envolvendo crianças (10).

Durante a Segunda Guerra Mundial, entre 1939 e 1945, os médicos nazis realizaram várias experiências de base científica duvidosa, usando como cobaias humanas os prisioneiros que estavam detidos nos campos de concentração do regime nazi, que eram forçados a participar (2). As experiências envolviam congelamento, contração de Malária, exposição a gás mostarda, a venenos, infeção com tifo, entre muitas outras e, normalmente, resultavam em morte, desfiguração ou incapacidade permanente (2). Crianças prisioneiras também foram envolvidas, o que resultou em dor, angústia, incapacidade e morte para estas crianças (2).

Destas atrocidades realizadas na Segunda Guerra Mundial, surgiu a necessidade de se regulamentar a experimentação científica em humanos, para proteção dos participantes (3), valorizando os princípios da beneficência, autonomia e o direito à autodeterminação dos doentes, donde resultou o *Código de Nuremberg* (11). Este código, formulado depois da execução dos médicos nazis, insistiu num consentimento voluntário dos participantes que tinham capacidade legal para o fazer. Como as crianças não têm esta capacidade, o cumprimento deste código não permitia qualquer investigação em crianças (11). No entanto, o *Código de Nuremberg* não foi totalmente respeitado pelos médicos e a investigação pediátrica permaneceu sem grande regulação até 1964 (2). Nessa altura, a *World Medical Association (WMA)* criou *guidelines*, conhecidas como a *Declaração de Helsínquia*, para orientar os investigadores a trabalharem de forma ética (12). Estas normas da WMA autorizavam investigações terapêuticas envolvendo crianças, desde que o consentimento fosse obtido pelos pais das crianças responsáveis (12).

Ao longo do tempo, casos mediáticos de má prática em investigação científica na população pediátrica, especialmente nos EUA, foram causando revolta pública. Como exemplos destes casos, destacam-se as experiências sobre hepatite em crianças institucionalizadas na Willowbrook State School, onde estas eram infetadas com o vírus (13), e o Tuskegee Syphilis study, que resultou em mortes fetais e nascimento de crianças com sífilis congénita (14). Esta situação forçou a administração dos EUA a examinar os problemas e abusos na investigação científica e a criar regras para proteção dos indivíduos participantes (2).

Na sequência destes acontecimentos, a importância da investigação clínica em pediatria foi sendo desacreditada, e realçada sobretudo a má prática dos investigadores, e os efeitos deletérios destas experiências nas crianças.

Em 1979, a *National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research* criou o *Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research*, que veio justificar a necessidade de investigação na população pediátrica como promotora de avanços científicos e do desenvolvimento saudável (15). Este relatório categorizou as crianças como uma população vulnerável com autonomia diminuída que, consequentemente, precisa de proteção adicional da influência e coação indevidos (15). Decorrente disto, foram descritas medidas protetoras da participação pediátrica, onde se destacava a exigência de um escrutínio cuidadoso do protocolo da investigação, a análise do nível de risco, a entrega da responsabilidade de permitir a participação da criança aos pais e a exigência de estratégias para minimizar o risco (2).

Assim, os acontecimentos chegaram a um círculo completo. As primeiras experiências em crianças foram realizadas sem muita regulamentação. Isto resultou num choque na consciência da sociedade, sendo que os ensaios pediátricos foram evitados (2). Sem dados de segurança e eficácia, as crianças continuaram a ser exploradas através da exposição a fármacos não testados na prática clínica (2). Chegou a fase em que as autoridades reguladoras tiveram que adotar medidas para incentivar a realização de ensaios pediátricos, mas com maior supervisão ética e regulatória do que a prescrita para ensaios clínicos em adultos (2).

Necessidade de Investigação Clínica Pediátrica

Segundo a *Convenção dos Direitos da Criança*, de 1989, as crianças têm direito a terem acesso ao nível de saúde mais elevado possível (16). O que inclui o direito de usufruírem de evidências científicas para os tratamentos utilizados. (8). Ora, este direito não é respeitado se a terapia que lhes é fornecida for, apenas, baseada na evidência generalizada por estudos levados a cabo em adultos. Está universalmente provado que as crianças e os adultos diferem em diversos aspetos centrais, o que torna a escassez de ensaios clínicos pediátricos um problema grave (2).

Um estudo, realizado em 2007, mostrou que o número de ensaios clínicos realizados em adultos publicados quase duplicou em 20 anos, enquanto que o número de estudos pediátricos nem sequer aumentou (17). Sabe-se, também, que apenas 16,7% do número total dos ensaios clínicos registados, atualmente, no portal da *World Health Organization (WHO)* são ensaios clínicos pediátricos (18). Constatou-se ainda que são realizados menos ensaios clínicos em crianças mais novas, em quem a investigação é mais necessária (8).

Apesar do número de ensaios clínicos pediátricos ser insuficiente, as crianças não podem ser medicadas como adultos (8). Correspondem a uma população heterogênea,

que inclui desde recém-nascidos pré-termo a adolescentes, com características fisiológicas e psicológicas complexas, dependentes do estado de desenvolvimento dos seus órgãos e sistemas, que diferem dos adultos (8).

Dentro das diferenças entre crianças e adultos, o perfil farmacocinético, as características farmacodinâmicas e a capacidade fisiológica são algumas das fundamentais. Também as vias e taxas metabólicas, as funções orgânicas, as funções dos recetores e os mecanismos homeostáticos diferem muito. A dose do medicamento é dependente do peso e área de superfície corporal (2). A apresentação de uma doença em idade pediátrica pode ter uma história natural diferente da mesma doença em adultos, e existem doenças raras que ocorrem exclusivamente em crianças (8). Adicionalmente, sabe-se que a idade e o desenvolvimento têm influência na severidade da doença, nos efeitos secundários dos fármacos e nos agentes patológicos (2). Estas diferenças fazem com que a extrapolação completa de dados de adultos para a população pediátrica seja apropriada apenas em 6% dos fármacos (2).

Assim, as terapêuticas especificamente dirigidas às crianças devem ir ao encontro das suas necessidades, reconhecer as especificidades da posologia eficaz, reconhecer as vias de administração eletivas e evitar os efeitos adversos (3). Como as crianças metabolizam certos fármacos de forma diferente dos adultos, pode ocorrer terapia sub-ótima, respostas inesperadas, reações adversas e toxicidade (8). Noutra perspetiva, a investigação em pediatria pode ajudar a perceber a maturação das vias metabólicas para que, através de modelação e simulação, se otimizarem as estratégias de dosagem em pacientes pediátricos. (7).

Em sumula, é moralmente imperativo que se estudem formalmente os fármacos em crianças, para que elas beneficiem corretamente do acesso aos agentes terapêuticos novos e aos existentes (2).

Questões éticas

Qualquer forma de investigação científica que envolva o ser humano gera preocupações éticas, devido aos riscos que daí podem advir para o participante (3). De facto, para que uma investigação científica, eticamente, utilize seres humanos como sujeitos de investigação, devem ser respeitadas várias condições, incluindo: a presunção de que a investigação vai gerar conhecimento; uma relação favorável benefícios-riscos para o sujeito da investigação; e a imprescindibilidade da utilização de sujeitos humanos (3).

Além disto, para que a investigação médica seja considerada ética é estritamente necessário respeitar uma série de princípios éticos (19). Um dos principais é o Princípio da Autonomia, que passa pelo respeito da vontade dos participantes e pela proteção das

populações vulneráveis, com autonomia diminuída (19). Outro princípio fundamental é o Princípio da Beneficência e da Não Maleficência, que devem ser respeitados através da exigência de razoabilidade dos riscos envolvidos no estudo, de modo a que os benefícios sejam sempre superiores (19). Também importante, o Princípio da Justiça, que pode corresponder à equidade na distribuição dos riscos e benefícios pelos participantes, e à carga económica que a investigação acarreta (19). Por fim, o Princípio da Responsabilidade, ou seja, a responsabilidade que o ato clínico e a investigação exigem (19).

Na investigação médica com seres humanos, em que o médico integra a equipa de investigação, o princípio da responsabilidade pode estar ligado a um conflito de interesses, pois, estamos perante um papel dicotómico desempenhado pelo clínico, que, simultaneamente, é também investigador (3). Este duplo papel pode originar um conflito ético entre o dever de proteger o doente, de lhe ser leal e o dever de contribuir para o progresso do conhecimento e melhorar o estado das gerações futuras (3). Ora, sobre esta escolha entre o bem individual do doente e o bem público da ciência, a Declaração de Genebra da Associação Médica Mundial defende que a “Preocupação pelos interesses do indivíduo sob investigação deve sempre prevalecer acima dos interesses da sociedade e ciência” (20). Também a *Lei da Investigação Clínica Portuguesa*, de 2014, no Artigo 3º, diz que “Os direitos dos participantes nos estudos clínicos prevalecem sempre sobre os interesses da ciência e da sociedade.”(5).

Ao falar de conflito de interesses, não se pode deixar de referir o interesse financeiro, que é especialmente gerido pela indústria farmacêutica, a promotora principal de investigação clínica com fármacos de uso humano (3). Esta pressão financeira pode influenciar o decorrer das investigações e os resultados publicados, criando vieses, pois há interesse em publicar resultados positivos e omitir os negativos (3).

Outro assunto que levanta muitas questões éticas é o conceito do placebo. A realização de um ensaio clínico pressupõe que um grupo de doentes receba a terapêutica experimental e que outro grupo, considerado controle, não receba nenhum tratamento, receba o tratamento standard ou o placebo, sendo a distribuição pelos dois grupos de forma aleatória (3). Como o placebo corresponde a uma substância farmacologicamente inativa para a condição em tratamento, a sua utilização tem sido alvo de controvérsias (3). Segundo a *Declaração de Helsínquia*, “Os benefícios, riscos e eficácia de uma nova terapêutica devem ser comparados com o melhor método terapêutico existente” (21). Assim, o uso do placebo é eticamente repreensível caso exista uma terapêutica eficaz para a patologia investigada.

Também a ocorrência de ocultação em investigação causa controvérsia em termos éticos. Esta ocultação acontece nos ensaios clínicos randomizados, quando o sujeito do ensaio não tem conhecimento sobre qual o grupo em que foi incluído,

desconhecendo se está a tomar o fármaco testado, o fármaco standard ou o placebo (ensaio cego), e o médico investigador pode também não saber (ensaio duplamente cego) (3). Contudo, este género de ensaios são considerados éticos se os sujeitos de investigação estiverem informados do processo (3).

Perante todas estas exigências éticas, a realização de ensaios clínicos apenas é possível com a aprovação de Comissões de Ética Nacionais e Internacionais. Em Portugal, as Autoridades Competentes em matéria de ensaios clínicos são o INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.), a Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) (5), Comissões de Ética para a Saúde (CES) e a Comissão de Ética Competente (CEC) (5). Segundo a *Lei da Investigação Clínica Portuguesa*, de 2014, no Artigo 5º, “A realização de estudos clínicos depende de avaliação prévia que conclua que os potenciais benefícios, no presente ou no futuro, superam os riscos e inconvenientes previsíveis. (...) Competindo à CEC e ao INFARMED deliberar sobre a avaliação e conclusão referidas.” (5).

Relativamente à investigação clínica pediátrica, o dilema ético passa pela dificuldade em encontrar o equilíbrio entre a obrigação de conduzir ensaios clínicos para proteger as crianças dos riscos de usarem fármacos não testados e a obrigação de proteger as crianças dos riscos desconhecidos de participarem num ensaio clínico (8). Contudo, a responsabilidade de proteger as crianças dos possíveis malefícios dos ensaios clínicos não deve significar privá-las dos seus benefícios, como o acesso a terapêuticas especificamente desenvolvidas para elas (22).

A investigação científica em crianças deve respeitar os mesmos princípios éticos que a investigação científica em adultos, nomeadamente os Princípios de Beneficência, Não-Maleficiência, Respeito e Justiça (8). Contudo, as particularidades das crianças, a sua incapacidade de compreensão clara do objetivo, do processo e dos riscos envolvidos nos ensaios clínicos, leva ao surgimento de desafios éticos adicionais (8). Destes, destaca-se a questão de como defender o Princípio de Autonomia nas crianças em investigação (8).

Do princípio de autonomia, chegamos à questão do consentimento informado, sendo que este representa a manifestação expressa da autonomia e vontade do paciente, em relação à execução de um tratamento ou à sua decisão livre e informada de participar num ensaio clínico (22). De uma forma tradicional, o consentimento informado aplicava-se apenas aos doentes com idade superior ou igual a 18 anos, exceto se portadores de perturbações mentais (22).

Contudo, a *Convenção das Nações Unidas sobre os Direitos da Criança*, aprovada em 1989 pela Assembleia Geral das Nações Unidas, refere que: “Os Estados Membros garantem à criança, com capacidade de discernimento, o direito de exprimir livremente a sua opinião sobre questões que lhe digam respeito, sendo devidamente

tomadas em consideração as opiniões da criança, de acordo com a sua idade e maturidade” (23). Passou-se, assim, a valorizar a importância da opinião da criança em decisões médicas (22). Atualmente, utiliza-se o conceito “assentimento do doente”, que corresponde à “falta de capacidade ou autoridade decisora do doente que, desta maneira, dá o seu acordo à intervenção médica proposta.” (22). Assim, em pediatria as decisões devem, simultaneamente, valorizar a permissão parental e o assentimento da criança(22). Contudo, a American Association of Pediatrics considerou que a capacidade de assentimento apenas é valorizável a partir dos 7 anos, sendo que para idades inferiores, o consentimento informado depende exclusivamente da responsabilidade dos pais (22).

Em relação à definição da idade em que o consentimento informado pode ser dado pela criança, é necessário considerar que a capacidade real da criança para tomar decisões importantes depende de vários fatores, para além da idade (22). Entre estes, destaca-se o estágio de desenvolvimento cognitivo, a sua velocidade de maturação psicológica, a sua cultura e o papel autoritário dos pais e médicos (22).

Em Portugal, a partir dos 16 anos o consentimento informado da criança é indispensável à sua participação num ensaio clínico (5). De facto, a *Lei da Investigação Clínica Portuguesa*, de 2014, no Artigo 7.º refere que “um estudo clínico só pode ser realizado em menores quando, cumulativamente: a) For obtido o consentimento informado do menor com idade igual ou superior a 16 anos e do seu representante legal ou, no caso de o menor ter idade inferior à referida, do seu representante legal, o qual deve refletir a vontade presumível do menor, podendo, em ambos os casos, o consentimento ser revogado a todo o tempo, sem prejuízo para o menor; b) O menor tiver recebido informações sobre o estudo clínico e os respetivos riscos e benefícios, adequadas à sua capacidade de compreensão; c) O investigador (...) respeitar a vontade expressa do menor que seja capaz de formar uma opinião e avaliar as informações de se recusar a participar ou de se retirar do estudo clínico a qualquer momento.” (5) (...) e ainda “ b) Tiver uma relação direta com o quadro clínico do menor ou, pela sua natureza, apenas possa ser realizado em menores e comporte benefícios diretos para o grupo de participantes (...)” (5). A Lei portuguesa diz ainda que “O estudo clínico com intervenção não pode ser realizado em menor sujeito a medida de acolhimento ou a medida institucional, (...) salvo se da não realização do estudo resultar um potencial prejuízo ou desvantagem para o mesmo. (...)” e nesse caso “o consentimento informado será prestado em articulação com o médico assistente.” (5).

Deste modo, há um direito que terá de ser respeitado, incondicionalmente, que é o direito da criança manifestar a sua opinião, que deve ser integrada no processo de tomada de decisão médica, sempre que for possível (22). Caso haja dissensão à participação no ensaio clínico por parte da criança, esta é considerada vinculativa e deve sobrepor-se ao consentimento informado parental (22). Outros aspetos indispensáveis para a aprovação de uma investigação pediátrica é esta não poder ser obtida por estudos

em adultos e providenciar conhecimentos relevantes para a evolução da saúde pediátrica e, também, para a criança individual participante (22).

Desafios económicos, estruturais e organizacionais

A indústria farmacêutica financia uma proporção, claramente, maior de ensaios clínicos em adultos (65%) do que em crianças (24). Esta disparidade notória pode dever-se à existência de várias dificuldades enfrentadas na realização de investigação clínica pediátrica. Entre estas, destacam-se problemas técnicos, éticos e científicos, além de que, em termos financeiros, esta população não representa uma prioridade para a indústria farmacêutica (25).

Alguns dos desafios práticos que desencorajam a investigação clínica em populações pediátricas, podem ser sintetizados em três deficiências de cariz estrutural. A primeira será a falta de incentivos, monetários ou outros, para as companhias farmacêuticas desenvolverem e testarem fármacos em crianças (9). A segunda é a necessidade de tecnologia necessária para as técnicas de monitorização adequada de crianças e para, por exemplo, colher e analisar volumes de sangue muito pequenos (9). A terceira será a necessidade de infraestruturas necessárias para conduzir ensaios clínicos pediátricos (9).

Além dos problemas estruturais enunciados, o médico depara-se com outras dificuldades relacionadas com o sistema investigacional, como por exemplo, barreiras na implementação e regulação do estudo. Entre estas, é de destacar a fiscalização e as exigências regulatórias serem muito mais restritivas num estudo com crianças (2), a falta de investigadores pediátricos adequadamente treinados (26) e, ainda, o potencial risco legal para os patrocínios farmacêuticos ser mais elevado também em ensaios pediátricos (26).

Um entrave especialmente determinante é a falta de motivação dos clínicos em realizar investigação. A mudança de paradigma na prática médica que tem ocorrido nos últimos anos, da prática baseada na experiência para a prática baseada na evidência, assim como o rápido desenvolvimento de novos fármacos e estratégias de tratamento, levou à crescente necessidade de ensaios clínicos. A participação e envolvimento dos clínicos na investigação é um imperativo para responder a estas exigências.

Um desafio estrutural central para os médicos que se propõem a realizar investigação clínica pediátrica é a falta de tempo e disponibilidade nas suas carreiras profissionais e falta de estruturas organizacionais e operacionais de apoio.

Adicionalmente, as Faculdades de Medicina devem refletir nas suas estratégias de ensino e aprendizagem e investir na implementação de programas de apoio à investigação (27).

Ensaaios Clínicos Académicos

Um exemplo deste investimento são os ensaios clínicos académicos ou ensaios de iniciativa do investigador (IDCT, *investigator driven clinical trial*), que consistem em ensaios, normalmente, desenhados por clínicos, sem interesses comerciais (28). A base deste tipo de ensaios clínicos académicos está na identificação de questões pertinentes na prática clínica dos médicos e na sua formulação como hipóteses a testar em estudos clínicos da sua iniciativa (28).

De referir que em algumas áreas da medicina pediátrica, os ensaios académicos de Grupos Cooperativos Internacionais, servindo de base para uma congregação de registos de patologia rara, uniformização de estratégias terapêuticas e acesso a redes colaborativas internacionais de conhecimento, possibilitaram melhorias extraordinárias nos tratamentos e nas taxas de sobrevivência. Em Oncologia Pediátrica, por exemplo, o registo dos doentes nos Protocolos de Grupos Cooperativos Internacionais é considerado padrão de qualidade.

Estes ensaios académicos não são atrativos sob o ponto de vista da indústria, podendo até ser contrários a interesses comerciais instalados (28). Em dezembro de 2012, já 20% dos ensaios clínicos registados na Europa figuravam como "non-commercial" (29).

No entanto, os ensaios clínicos académicos também enfrentam grandes problemas de financiamento. Os IDCT não possuem incentivos económicos para os investigadores e requerem um enorme esforço destes para angariarem financiamento (28). Um facilitador de ensaios académicos essencial seria a discriminação positiva da investigação científica de excelência, com alocação de tempo e de recursos, nas unidades de saúde (28). Também a progressão na carreira e a satisfação intelectual que a criação científica desperta, constituem os incentivos principais aos ensaios clínicos académicos (28).

Desafios no recrutamento

As taxas de insucesso de ensaios clínicos em pediatria tendem a ser elevadas, sendo que, em 2002, esta foi de 42% (7). Um dos principais fatores para este insucesso é o facto dos investigadores não completarem os seus estudos, por não conseguirem recrutar participantes suficientes (7). De facto, inscrever crianças em ensaios clínicos é bastante desafiante, sendo que, segundo um estudo americano, a maioria dos pediatras

consideram que o maior impedimento à sua participação em ensaios clínicos são as dificuldades no recrutamento (26).

A população pediátrica possui determinadas características inerentes que levam a dificuldades específicas no processo de recrutamento. Algumas delas passam pelo facto de a população de participantes pediátricos disponíveis ser relativamente pequena (26). Para algumas doenças raras, o número de participantes prospetivos disponível, que sofram dessa doença, pode ser menor do que o número de participantes necessário para testar simultaneamente várias intervenções terapêuticas para essa doença (2). Outro desafio neste processo é a exigência adicional de, além da obtenção do consentimento do participante, obter-se a permissão parental da participação da criança (2). Vários motivos podem levar à relutância dos pais em inscreverem os seus filhos num ensaio clínico, o que será analisado adiante neste trabalho, no subtema “Permissão Parental”.

No recrutamento para um ensaio clínico pediátrico, o papel do pediatra não investigador é muito importante. As famílias têm mais probabilidade de participarem num ensaio clínico se forem abordadas pelo médico da criança habitual (26). O envolvimento de pediatras comunitários e médicos de medicina geral e familiar locais neste recrutamento é fundamental, assim como, uma relação de confiança entre o investigador e os médicos do participante (26).

Uma técnica que pode ser utilizada para melhorar este recrutamento é a publicidade. No entanto, os anúncios publicitários sobre ensaios clínicos devem ser usados de forma criteriosa, para se evitar que os benefícios dos ensaios sejam exagerados e os riscos minimizados (30). O seu objetivo deverá ser fornecer informações factuais e introdutórias sobre o ensaio clínico, solicitando aos pais interessados que entrem em contato com o investigador para obterem mais detalhes (30).

Um estudo, realizado nos EUA, “*Perceived barriers to pediatrician and family practitioner participation in pediatric clinical trials: Findings from the Clinical Trials Transformation Initiative*” (26), realizou inquéritos a pediatras sobre as barreiras que eles encontravam a participarem em ensaios clínicos pediátricos ou a referenciar os seus pacientes para ensaios clínicos que estejam a decorrer (26). Em relação à referenciação de pacientes pediátricos a ensaios clínicos, 38% já o tinham feito (26). Dos 62% que nunca tinham referenciado doentes, quase nenhum tinha consciência da existência de um ensaio clínico pediátrico a decorrer, para onde pudesse referenciar (92%) (26).

Dos pediatras inquiridos, quase todos consideravam que os fatores mais determinantes para referenciação são os potenciais benefícios do ensaio para o paciente (88%) e os potenciais riscos (92%) (26). Outras questões consideradas importantes foram a distância entre a residência do paciente e o lugar onde o estudo seria realizado; o tempo necessário para discutir o ensaio clínico com os pais dos pacientes; o seu nível de

confiança no investigador; o potencial custo do ensaio para o paciente; e o tempo despendido pelo paciente e família no decorrer do ensaio clínico (26).

Em relação a conduzirem um ensaio clínico, os pediatras inquiridos consideraram que as maiores barreiras são as preocupações dos pais e as limitações logísticas dos pais e da criança (26). Assim, a perceção de segurança pelos pais e a conveniência prática do ensaio clínico para os participantes, são aspetos muito valorizados pelos pediatras (26). Adicionalmente, outras dificuldades consideradas limitativas foram: obter financiamento para os custos da investigação; encontrar colaboradores treinados; atingir o número necessário de pacientes inscritos; e preparar os documentos regulatórios exigidos (26).

Com o objetivo de cativar profissionais de saúde para a investigação pediátrica, a *Clinical Trials Transformation Initiative* (CCTI), que é uma parceria público-privada cofundada pela Duke University e pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) (31), publicou uma lista de recomendações (32). Entre estas, destaca-se fornecer educação e apoio aos profissionais de saúde para aumentar o seu envolvimento em ensaios clínicos pediátricos ou a referência de pacientes seus a estes ensaios (32). De facto, a consciencialização sobre a necessidade de ensaios clínicos pediátricos e a disseminação de informações sobre os ensaios que estão a decorrer são fundamentais para o sucesso dos mesmos (26). As recomendações da CCTI incluem, também: estabelecer relações de confiança com médicos que referenciem os seus pacientes para ensaios clínicos; cativar os pediatras assegurando-lhes que os estudos lhes fornecerão conhecimentos importantes para a sua prática clínica; fornecer apoio para o tempo extra necessário pelos clínicos para discutir as oportunidades dos ensaios clínicos com as famílias; e fornecer apoio adequado para os pediatras que desejam tornar-se investigadores (32).

Permissão parental

Um ensaio clínico pediátrico tem como característica essencial a necessidade de se obter a permissão parental para que uma criança possa participar no ensaio clínico (2). De facto, como já abordado neste trabalho, no tema “Questões éticas”, em Portugal, a partir dos 16 anos o consentimento informado da criança é obrigatório à sua participação num ensaio clínico, mas a permissão parental é indispensável para qualquer idade pediátrica (2). Esta responsabilidade tem sido confiada aos representantes legais da criança, que frequentemente correspondem aos pais, porque é esperado que os pais ajam conforme o melhor interesse dos seus filhos (2).

A vontade dos pais em permitir a participação da criança num ensaio clínico depende de fatores individuais, nomeadamente, da idade das crianças, da sua raça, cultura, do estatuto socioeconómico e do estado de saúde da criança, no momento (31). Assim, é importante ter em conta as necessidades e circunstâncias de cada pai individualmente, pois a compreensão individual dos pais sobre a doença da criança e os riscos do ensaio depende dos seus valores e experiências pessoais (8).

Existem vários motivos que levam à relutância em inscrever os filhos num ensaio clínico (2). Um dos principais é o medo de que a criança saia prejudicada, tanto a nível físico, como emocional, psicológico, ou a nível do seu desenvolvimento (2). De facto, os riscos da exposição dos seus filhos a uma terapia ainda em desenvolvimento assustam os pais, assim como o número de procedimentos invasivos realizados (8). Outro motivo é a relutância dos pais à ideia dos seus filhos constituírem cobaias e objetos de investigação (31). A maioria dos pais afirmam que se sentiriam mais confortáveis se o fármaco em estudo já tivesse sido aprovado, mesmo que para outro grupo etário ou para outra doença (31). Também o facto de não saberem qual é a terapêutica que o seu filho está a receber, que inclusive pode ser o medicamento que se provará ser menos eficaz (8) ou então um placebo, assusta muito os pais (2). Outra preocupação é o facto de os investigadores poderem ter conflitos de interesse e não considerarem a saúde do seu filho como prioridade (8). Existe também uma relutância em inscrever as crianças em estudos investigacionais que não ofereçam benefício imediato perceptível (26), o que acontece em muitos casos.

Outros aspetos que motivam esta relutância incluem o facto da logística do estudo implicar muito tempo, interferindo com os horários laborais dos pais e escolares da criança; a frequência das deslocações, associadas a custos de transporte; o contacto inicial pela equipa do estudo não ter sido eficaz; a criança não querer participar no ensaio clínico e o médico da criança não recomendar a sua participação (31).

Por outro lado, a população infantil pode ser considerada mais pequena e mais saudável que a população adulta e, geralmente, as doenças nas crianças estão menos comumente associadas a prognósticos adversos (2). Isto faz com que os pais confiem nas estratégias terapêuticas existentes e não sintam tanto a necessidade de procurar terapêuticas novas emergentes, desenvolvidas em ensaios clínicos (2). Além disto, a elevada complexidade das folhas de informação relativas à permissão parental para a participação num ensaio clínico pediátrico, também não contribui para a sua facilitação (2).

Um estudo realizado pela *Clinical Trials Transformation Initiative*, em 2017 nos EUA, “*Parents' perceived obstacles to pediatric clinical trial participation: Findings from the clinical trials transformation initiative*” (31), realizou inquéritos telefónicos a pais que já tinham sido abordados para inscreverem os seus filhos em ensaios clínicos, com o objetivo de compreender quais os obstáculos e quais os fatores facilitadores da permissão parental (31).

Os pais inquiridos no estudo referido (31) destacaram a importância do contacto inicial por parte da equipa do ensaio clínico, para darem o seu consentimento (31). Referem, também, que este contacto inicial deve ser baseado em confiança, sentido de oportunidade e empatia (31). Relativamente à confiança, os pais asseguram que preferem

que um ensaio clínico lhes seja apresentado por alguém envolvido nos cuidados da criança, que lhes seja familiar (32). Um outro estudo, realizado em neonatologia, sobre este assunto concluiu que 75% dos pais acreditam que o seu médico não os abordaria para realizar investigação se isso pudesse colocar o bebé em risco sério (8). E 50% dizem que concordariam em participar num estudo se o seu médico sugerisse (8). É também importante que quem aborda inicialmente os pais tenha um conhecimento profundo sobre a doença da criança e sobre toda a informação relativa ao estudo, podendo responder eficazmente às dúvidas da família (32). O sentido de oportunidade na abordagem aos pais para o seu filho participar num ensaio clínico é também importante, especialmente em situações de doença crítica, devendo acontecer num momento oportuno (32). Por exemplo, em recém-nascidos, não abordar os pais logo após o nascimento, nem imediatamente após os pais serem informados que o seu filho tem uma doença (31). Isto porque os pais de pacientes pediátricos estão emocionalmente frágeis, sendo difícil absorverem a informação necessária para tomarem uma decisão informada (32). Outro fator de importância central no contacto inicial com os pais é a empatia da equipa do estudo para com os pais e a criança. Os investigadores devem ter o cuidado de saber o nome do bebé, de não ficarem entusiasmados com a doença da criança e tratarem a criança com respeito pela sua individualidade (31). A transmissão de sensibilidade, empatia e preocupação são fatores essenciais.

Outro aspeto salientado como determinante para a inscrição dos seus filhos num ensaio clínico, segundo os pais inquiridos, é a transparência da informação transmitida sobre os benefícios e riscos da participação no estudo (31). As partes mais relevantes da informação que os pais querem ouvir, e que devem ser transmitidas claramente pela equipa, são que a segurança e bem-estar da criança será de importância primária para quem conduz o estudo e como o seu filho vai beneficiar diretamente do estudo (31). Os benefícios diretos que os pais destacam são a melhoria da saúde ou da qualidade de vida do filho, o acesso a técnicas de saúde mais evoluídas, o acesso a medicamentos que seriam inacessíveis de outra forma e o acesso ao fármaco do estudo após o estudo (31). Adicionalmente, a maioria dos pais inquiridos preferem a divulgação completa dos riscos e pretendem saber exatamente quais os efeitos adversos que podem surgir e saber como devem agir, nesse caso (31). Uma informação de relevância máxima para os pais é a existência de apoio telefónico da equipa do estudo disponível 24 horas e 7 dias da semana (31).

Relativamente ao modo como a mensagem é transmitida, segundo a opinião destes pais, os investigadores devem ter especial cuidado com a escolha das palavras, utilizar sempre linguagem leiga e explicar bem o significado dos termos médicos aos pais (31). Os processos de consentimento informado devem ser apropriados à idade, maturidade cognitiva e emocional da criança, ao sistema da família e às suas prioridades (2).

Em relação à opinião das crianças, a maioria dos pais abordados afirma que não seriam capazes de tentar convencer os seus filhos a participarem num ensaio clínico se eles não quisessem (31). Segundo eles, a causa mais comum para as crianças rejeitarem participar num ensaio clínico é a necessidade de passarem por procedimentos que são assustadores e dolorosos como injeções, recolhas de sangue e Ressonâncias Magnéticas (31). Nos adolescentes, o facto de o tempo necessário para o ensaio clínico interferir com outras atividades deles, é também motivo de rejeição (31). Assim, os pais sugerem que, para ultrapassar a rejeição das crianças, os investigadores incorporem motivações para elas no próprio desenho de estudo (31). Algumas sugestões são:

- Ambiente apelativo a crianças;
- Atividades divertidas para as crianças;
- Outras crianças com quem brincar durante o estudo;
- O acesso a brinquedos, jogos, vídeos no local do estudo;
- As pessoas envolvidas no estudo serem amigáveis;
- Expressões repetidas de elogio pelo pessoal da equipa de investigação e a demonstração de entusiasmo pela participação da criança;
- Pequenas recompensas palpáveis como brinquedos, pequenos prémios;
- Oferta de cartões oferta ou cupões para motivar crianças mais velhas e adolescentes (31).

Além das já abordadas, algumas estratégias que podem ser adotadas pelos investigadores para facilitar a permissão parental incluem: fornecer aos pais mais tempo para refletirem e tomarem a sua decisão (8); a organização de uma reunião de consentimento com elementos da equipa de investigação, o médico habitual da criança e os pais (8); a criação de um mecanismo para que os pais se possam unir com outros pais participantes em ensaios clínicos, que permitisse orientar famílias inexperientes neste processo (32); a existência de horários flexíveis para as visitas ao ensaio clínico, incluindo noites e fins de semana, aumentando o staff do estudo nesses períodos (31); a visita de uma enfermeira do estudo ao domicílio ou a delegação de parte do trabalho necessário do ensaio clínico ao médico de família, para se evitarem deslocações da família (31); e o treino de investigadores nos desafios enfrentados na obtenção da permissão parental (31).

Apesar de todas estas questões, existem aspetos positivos valiosos salientados pelos pais, decorrentes da participação em ensaios clínicos pediátricos. Entre estes, destaca-se a possibilidade de obterem melhores cuidados médicos para o seu filho doente e o sentimento de esperança, quando mais nenhuma terapêutica eficaz está disponível (8).

Segundo a *Lei da Investigação Clínica Portuguesa*, de 2014, Artigo 23º, “Após a conclusão do estudo clínico com intervenção os medicamentos experimentais devem, até à sua comercialização, ser disponibilizados gratuitamente pelo promotor ao participante, desde que o investigador considere indispensável a continuação da sua

utilização pelo mesmo e não existam alternativas terapêuticas de eficácia e segurança equiparáveis.” (5).

De facto, ensaios de neonatologia e cancro infantil apresentam taxas de recrutamento geralmente altas que podem ser explicadas, precisamente, pelo alto nível de ameaça e necessidade de esperança, nestes casos (8). Noutra perspetiva, alguns pais reportam um desejo altruísta de ajudar crianças futuras, considerando a sua participação num ensaio clínico uma oportunidade de contribuírem para o avanço da medicina (8).

Incentivos à participação

Perante todos estes desafios, uma estratégia para facilitar o processo de recrutamento de participantes para um ensaio clínico pediátrico poderia passar por prover pagamentos como incentivos às famílias para participarem. Este incentivo financeiro é muito controverso, mas acontece em alguns países. Nos EUA esta é uma prática comum, onde 25% dos ensaios clínicos pediátricos oferecem pagamento às famílias (33).

Existem várias formas deste pagamento ocorrer. Pode ser sob a forma de reembolso das despesas diretamente relacionadas com o ensaio clínico (2), nomeadamente, os custos das viagens, refeições e alojamento (8). Atualmente, o reembolso é o género de compensação mais aceite e mais utilizado (8). Pode ser um incentivo para o recrutamento e retenção dos participantes, como que uma sedução (2), recompensando a inscrição logo no início do estudo e com valores acima das despesas reais (8). Pode também tomar a forma de uma apreciação, ou seja, uma oferta depois do estudo estar completo (2), para agradecer o envolvimento do participante (8). Estas ofertas de apreciação também são comuns (2).

A principal preocupação ética é atingir o equilíbrio entre a necessidade de tornar a participação de crianças nos ensaios clínicos mais atrativa para os pais e para as crianças e assegurar que a compensação monetária não constitui uma influência indevida na decisão dos pais sobre os interesses dos seus filhos (2). De facto, o pagamento pode atrair e distorcer o julgamento dos pais sobre os riscos do ensaio clínico (8). Por outro lado, o não pagamento pelas despesas diretas e inconvenientes da participação num ensaio clínico pode criar obstáculos financeiros à participação (8).

Existe, assim, a necessidade de se assegurar que o pagamento para participação de crianças em ensaios clínicos é justo, mantendo os pagamentos razoáveis, num formato de reembolso pelos gastos despendidos (8).

Ao contrário dos EUA, na Europa estes pagamentos não são tão comuns, sendo que a União Europeia defende banir todos os pagamentos de incentivo a crianças para a sua participação em ensaios clínicos pediátricos (34).

Em Portugal, segundo a *Lei da Investigação Clínica Portuguesa*, de 2014, no Artigo 6º, “um estudo clínico só pode realizar-se se, em relação ao participante no estudo ou (...) ao seu representante: (...) Não forem concedidos quaisquer incentivos ou benefícios financeiros, sem prejuízo do reembolso das despesas e do ressarcimento pelos prejuízos sofridos com a participação no estudo clínico.” (5).

Noutra perspetiva, a prática de pagar um incentivo financeiro direto aos clínicos que referem os seus pacientes para ensaios clínicos, pelas inscrições obtidas, deve, também, ser evitada (2). Isto porque pode ter o potencial de coerção ou influência indevida (2).

No entanto, a “Remuneração do investigador” é lícita e a *Lei da Investigação Clínica Portuguesa*, de 2014, no Artigo 14.º refere que “É permitida a remuneração do investigador, do investigador principal e dos membros da sua equipa, nos termos do contrato financeiro. (...) Sempre que o investigador ou o investigador principal ou os membros da sua equipa de investigação sejam trabalhadores do Serviço Nacional de Saúde, com relação jurídica de emprego público, a remuneração prevista no contrato financeiro é paga pelo centro de estudo clínico (...)” (5).

Populações pediátricas especiais

Dada a heterogenia da população pediátrica, existem grupos com características únicas, que requerem abordagens específicas no desenvolvimento de um ensaio clínico com a sua participação. Uma destas populações especiais são os recém-nascidos.

Além de especial, a investigação neonatal é uma área prioritária da investigação pediátrica (2). Apenas 7% de todos os ensaios clínicos pediátricos publicados em 2007 foram realizados em recém-nascidos (35). A questão é que os recém-nascidos podem apresentar doenças que ocorrem exclusivamente neles e, além disso, estão constantemente a sofrer maturação e diferenciação, o que altera a sua resposta aos fármacos e a farmacocinética (2). Por estes motivos, mesmo os resultados de ensaios clínicos em crianças não podem ser extrapolados para os recém-nascidos (2).

A investigação neonatal levanta, também, questões éticas específicas, relativas ao processo de consentimento. Na maioria dos ensaios neonatais, a inscrição tem de ocorrer ao nascimento ou o mais cedo possível depois do nascimento (2). A ansiedade parental do nascimento de um filho doente, não constitui um momento oportuno para este

processo, sendo que, se possível, é mais aconselhável a obtenção do consentimento para a investigação no período ante natal (2).

Outras considerações especiais para ensaios clínicos em recém-nascidos têm sido incluídas nas recomendações da *Clinical Trials Transformation Initiative (CTTI)* (32). Destas destaca-se ter especial cuidado com a utilização de amostras de sangue ou plasma com o menor volume possível e limitar as recolhas de amostragens adicionais requeridas (32). Também o conhecimento da penetração dos fármacos no líquido cefalorraquidiano é importante para o tratamento de recém-nascidos, mas apenas quando uma punção lombar está a ser necessária por razões clínicas é que se deve colher amostras de líquido cefalorraquidiano em recém-nascidos (32).

Outra população pediátrica, que pode ser considerada especial em termos de investigação clínica são as crianças em contexto de emergência. Várias intervenções diagnósticas e terapêuticas utilizadas em situações de emergência e risco de vida em crianças não possuem evidência adequada que suporte o seu uso continuado (2).

O problema ético desta situação é que, em contexto de urgência, nem os pacientes, nem os seus pais estão em condições para compreenderem a investigação e darem um consentimento válido para a participação num ensaio clínico (2). Além de que, numa situação de urgência, pode não haver tempo suficiente para explicar a investigação aos pais (2). Por estes motivos, a investigação de emergência que envolva indivíduos que estão em condições de risco de vida para as quais os tratamentos disponíveis são insatisfatórios, que não podem dar consentimento informado por causa da sua condição e, relativamente a crianças, quando a intervenção tem de ser iniciada urgentemente, antes de o consentimento puder ser obtido pelos pais, é aplicável uma exceção na obrigatoriedade em se obter um consentimento informado, antes de iniciar um ensaio clínico (2).

No entanto, se num contexto de urgência, a criança é inscrita num ensaio clínico antes do consentimento ser obtido, os membros da família devem ter a oportunidade de objetivar a continuação da participação da criança no estudo. Neste caso, um consentimento informado deferido e retrospectivo tem sido tido como solução (2).

Estratégias para adequação à idade pediátrica

A realização de ensaios clínicos em crianças implica a adoção de estratégias específicas. O próprio estudo tem de estar adaptado às características das crianças, tendo em consideração a fisiologia, a farmacocinética, a psicologia e as suas necessidades especiais únicas (2). Para poder ser desenvolvido, o plano da investigação deve estar conforme todas as leis e *guidelines* regulativas locais, regionais e nacionais (2).

Apenas 38% de 736 ensaios clínicos pediátricos publicados entre 1996 e 2002, têm uma amostra maior que 100 participantes (36). A dificuldade em obter amostras de tamanho razoável pode influenciar negativamente o poder do estudo, devido à heterogeneidade das respostas das crianças aos tratamentos (8). Além das estratégias já abordadas neste trabalho em “Desafios no recrutamento”, houve um grande desenvolvimento de métodos estatísticos para aumentar o poder de estudo de ensaios com amostras de pequeno tamanho (8). Também a colaboração entre grupos multinacionais especializados, em redes de ensaios clínicos pediátricos, tem sido importante neste processo (8). Adicionalmente, a CTTI recomenda ampliar os critérios de eleição de participantes nos estudos, baixando a sua exigência, para uma inscrição mais eficiente (32).

Um desafio central no desenvolvimento de formulações medicinais pediátricas é a complexidade de administrar fármacos a crianças (8). De facto, a aceitabilidade e tolerabilidade das crianças para a toma de fármacos é muito complicada. A maioria das crianças tem medo de medicamentos injetáveis e muitas também não conseguem engolir comprimidos (8). Este problema pode ser solucionado através de outras estratégias de administração como pensos dérmicos e fórmulas sólidas de dosagem oral flexível, como pastilhas dispersáveis em pó, pastilhas de hóstia, sublinguais e granulados (8). Quando há necessidade de terapia endovenosa, o uso de anestésicos locais pode ajudar (8).

Também as colheitas sanguíneas são verdadeiramente desafiantes, devido à aversão das crianças às agulhas (8). Para as proteger de testes desnecessários, o volume de amostragem de sangue geralmente permitido em estudos pediátricos é inferior a 3% do volume estimado de sangue circulante ao longo de um período de 2 a 8 semanas (8). Para minimizar o desconforto das crianças, podem ser preferidas técnicas de amostragem alternativas, por exemplo, picadas nos dedos ou no calcanhar ou amostras salivares (8). Estas amostras de volume muito pequeno, por sua vez, implicam a necessidade de técnicas micro-analíticas sensíveis para determinar a concentração de fármaco (8).

Outra especificidade dos ensaios clínicos pediátricos é a avaliação dos resultados, especialmente quando incluídas crianças em diferentes estádios de desenvolvimento (8). É difícil medir em crianças sintomas como dor, náusea, tonturas, nível de sedação e respostas visuais e auditivas, sendo que, por vezes, não existem escalas validadas para uso pediátrico (8).

Para minimizar os riscos dos ensaios clínicos pediátricos, os Comitês Éticos conduzem uma regulação apertada e adotam estratégias, como: limitar o número de vezes que um procedimento pode ser repetido após falha (2); limitar o tempo em que um procedimento pode ser continuado; evitar a duplicação de informação; evitar efeitos no crescimento e desenvolvimento da criança; evitar que a criança sinta desconforto, medo, dor e que se separe dos pais, família ou amigos; e envolver primeiro as crianças mais

velhas e só depois inscrever crianças mais novas e lactentes (2). Acerca deste último ponto, a CTTI sugere a inscrição simultânea de idades acima de 2 anos, com inscrição sequencial de crianças com idade inferior (32). Os Comitês Éticos têm também a responsabilidade de assegurar que os investigadores possuem as qualificações necessárias para conduzir o estudo (2).

Utilização de fármacos *off-label*

Para um fármaco poder ser aprovado para venda, as autoridades governamentais em cada país têm de avaliar a sua segurança, eficácia e qualidade (37). No fim do processo, é concedido às companhias farmacêuticas uma autorização de mercado, e o fármaco obtém a licença para mercado no país (37). Idealmente, todos os fármacos que obtenham aprovação para uso em adultos deviam também obter aprovação para uso em crianças (37). No entanto, os Resumos das Características do Medicamento (RCM) da maioria dos fármacos não possuem informação sobre o seu uso pediátrico (37). Em casos exemplares, onde isto acontece, desde a aprovação de fármacos para uso em adultos e a inclusão de informação pediátrica nos RCM dos produtos, passam uma média de 9 anos (38).

Contudo, na maioria das legislações, é permitido que os médicos prescrevam a crianças um fármaco aprovado para adultos, o que constitui um uso não descrito ou *off-label* (37). Assim, a prescrição *off-label* corresponde ao uso de um fármaco para um fim ou numa faixa etária para os quais não está oficialmente aprovado pela entidade reguladora, o que é extremamente frequente em pediatria (37). Atualmente, os pediatras estão habituados a prescrever usando as informações disponíveis na literatura, baseadas em séries de casos e opiniões de peritos, por exemplo, em vez da informação esperada contida no RCM do fármaco (37). Pois, as monografias dos fármacos baseiam-se em estudos realizados no momento do seu desenvolvimento e a maioria delas não é atualizada com base na prática clínica atual (37).

O uso de fármacos em regime *off-label* é especialmente significativo nas Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais, onde as taxas de utilização *off-label* são entre 46,5% e 50,5% (39). Na pediatria geral, considerando todas as idades pediátricas, estas taxas variam entre 23% e 60% (25). A utilização de fármacos *off-label* expõe médicos e pacientes a riscos, sendo que o principal problema, reportado pela EMA em 2004, foi o aumento nas reações adversas reportadas, seguido por um risco aumentado de erros na medicação associados a informação insuficiente na rotulagem (37). Em 1999, foi relatado que 3,9% dos medicamentos licenciados estavam associados a uma reação adversa medicamentosa, em comparação com 6% em fármacos *off-label* (40). No entanto, se os pediatras, nos dias de hoje, se limitassem a seguir o que está no RCM do fármaco, as crianças seriam altamente prejudicadas (25).

Por este motivo, em circunstâncias onde não há outra opção mais viável, não se deve considerar a prescrição *off-label* má prática médica (25). Deve-se, sim, avaliar bem a informação existente sobre esse fármaco e o impacto que essa prescrição *off-label* terá na criança (25).

Regulamentação em Investigação Pediátrica

Mais de metade das terapêuticas usadas em crianças não possuem informação de ensaios clínicos pediátricos, correspondendo a prescrições *off-label* (8). Perante esta situação, as autoridades governamentais tiveram que adotar medidas para incentivar a realização de investigação pediátrica (2). Com o objetivo de encorajarem, atraírem e obrigarem as companhias farmacêuticas a realizarem ensaios clínicos pediátricos, os EUA e os países da União Europeia decretaram várias provisões legais (2).

Os EUA foi o primeiro país a iniciar, em 1997, alterações legislativas para encorajar o desenvolvimento de mais ensaios clínicos pediátricos (8), através da agência governamental US Food and Drug Administration (FDA) (37). Estes foram seguidos pela União Europeia, em 2007 (8), através da European Medicines Agency (EMA) (37). As expectativas eram a indústria farmacêutica avaliar a segurança e a eficácia dos fármacos usados em crianças, assegurar a produção de rótulos com toda a informação pediátrica conhecida e desenvolver formulações pediátricas apropriadas (8).

Os principais marcos temporais do surgimento de novas regulamentações em investigação pediátrica, nos EUA e na UE, estão enunciados seguidamente:

- 1979 – EUA – *Regulamentações FDA (Food and Drug Administration)* – inclusão no rótulo do fármaco de subsecção de uso pediátrico, baseado em estudos controlados adequados (8).
- 1994 – EUA – Regra final revendo a subsecção de uso pediátrico – aumento da informação pediátrica no rótulo, baseado em estudos em adultos e informação de farmacocinética pediátrica (8).
- 1997 – EUA – modernização da FDA: *FDA Modernization Act (FDAMA)* – extensão da proteção da patente em 6 meses (8).
- 1998 – EUA – *Final Paediatric Rule* – avaliação da segurança e eficácia pediátricas de todas as novas entidades moleculares e todas as solicitações de novos fármacos suplementares; requerimento de estudos para fármacos no mercado e produtos biológicos (8).
- 2002– EUA – *Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA)* – substituiu FDAMA; estabeleceu programas e financiamento para estudo de fármacos sem patente; Institute of Medicine reviu regulamentos pediátricos federais (8).

- 2003 – EUA – *Paediatric Research Equity Act (PREA)* – substituiu a Final Paediatric Rule de 1998 (8), que exige que as empresas farmacêuticas estudem os seus produtos em crianças (37).
- 2007 – EUA – *FDA amendments Act (FDAAA)* – re-autorização de BPCA e PREA; estabelecimento do *Paediatric Review Committee (PeRC)* (8);
- 2007 – UE – a *European Medicines Agency (EMA)* criou a *EU Paediatric Regulation* – extensão por 6 meses da autorização de mercado para novos fármacos; *Paediatric-Use Marketing Authorization (PUMA)* – proteção de informação por 10 anos de exclusividade de mercado, por uma nova indicação para fármacos sem patente (8).
- 2008 – UE – requerimento de *Paediatric Investigation Plan (PIP)* (8).
- 2009 – UE – aplicação de regras a novas indicações, formulações e vias de administração (8).
- 2012 – EUA – *FDA Safety and Innovation Act (FDASIA)* – fortalecimento de iniciativas prioritárias no desenvolvimento de produtos pediátricos (41); tornou-se permanente e fortaleceu-se o *BPCA*, *PREA* e *Paediatric Medical Device Safety and Improvement Act* (8).

Relativamente à Europa, a *European Regulation of Pediatric Medicines (ERPM)*, utiliza três incentivos major para assegurar que as crianças recebem fármacos seguros e eficazes: a adoção de incentivos para a indústria, a implementação de um Plano de Investigação Pediátrico (PIP) obrigatório, considerando todas as idades, e a criação de um Comité Pediátrico (PDCO) (2). A ERPM pretende, também, estimular a investigação sobre fármacos que se encontram já em utilização em crianças mas sem informação suficiente sobre segurança e eficácia (2). Através desta regulação, as companhias farmacêuticas europeias são obrigadas a submeter um PIP (*Paediatric Investigation Plan*) para novas indicações, novas formas de administração e novas formulações de fármacos já patenteados e para o desenvolvimento de produtos medicinais novos (42). Se destas investigações decorrer informação válida em conformidade com o PIP, a companhia é recompensada com a extensão de 6 meses do *Supplementary Protection Certificate*, que corresponde à proteção da patente, e recebe uma aprovação *Pediatric Use Marketing Authorization (PUMA)* com 10 anos de exclusividade de mercado (42).

Nos EUA, comparativamente à Europa, a abordagem da autorização à investigação pediátrica parece ser mais pragmática (2). É pedido às companhias que completem o *Pediatric Development Plan* (equivalente ao PIP europeu) (42). No entanto, quando um fármaco *off-label* é usado por um longo período de tempo, as autoridades americanas podem dar a autorização pediátrica baseada no número de crianças já tratadas, eficácia e informação disponível sobre a segurança baseada em adultos (2).

Infelizmente, a evolução na investigação pediátrica após a implementação destas regulamentações tende a ser ténue e demorada. Relativamente às solicitações de *PIP* submetidas à European Medicines Agency, desde 2007 a 2009, a proporção de ensaios clínicos pediátricos realizados aumentou apenas de 8,2% em 2007 para 9,4% em 2009 (43).

Contudo, a partir da implementação da *FDA Safety and Innovation Act* (FDASIA), em 2012, os efeitos destas alterações na legislação têm sido mais notórios (38). Desde 2014, estudos submetidos em resposta às iniciativas da legislação dos EUA, resultaram em 527 alterações em rótulos de produtos relevantes para crianças (38). De destacar que, nos 5 anos após a FDASIA, foram desenvolvidos 436 estudos separados que envolveram 56000 crianças (41).

Considerando outros países, as regulamentações em investigação pediátrica não têm sido tão desenvolvidas. No entanto, o Canadá e o Japão implementaram também regulamentos de investigação pediátrica próprios (8). Por exemplo, o Canadá criou o *Pediatric Expert Advisory Committee* em 2009, para prestar assessoria à *Health-Canada* no desenvolvimento, licenciamento e monitorização pós-aprovação de medicamentos (44). É necessário mais regulamentação noutros países (8).

Em Portugal, a Autoridade Competente é o INFARMED, I. P. em associação com a Comissão de Ética Competente (CEC) (5). Relativamente aos poderes e funções destas entidades, destaca-se a autorização para a realização de ensaios clínicos, a sua fiscalização e controlo e a sua suspensão ou revogação (5).

Relativamente ao “Procedimento de autorização”, a *Lei da Investigação Clínica Portuguesa*, de 2014, no Artigo 26º, refere que “O pedido de autorização para a realização de ensaios clínicos é apresentado ao INFARMED, I. P., pelo promotor, através do Registo Nacional de Estudos Clínicos (RNEC).” (5). Em relação à “Fiscalização e controlo”, no Artigo 44.º, é referido que “O INFARMED, I. P., é a autoridade competente (...) em matéria de ensaios clínicos, (...) cabendo-lhe ainda proceder à fiscalização do cumprimento de boas práticas nestes estudos. (...) Compete à Inspeção-Geral das Atividades em Saúde (IGAS), em articulação com a CEIC, fazer o controlo das boas práticas clínicas nos restantes estudos clínicos.”(5).

Em termos de “Suspensão ou revogação do estudo clínico com intervenção”, no Artigo 21.º, a *Lei da Investigação Clínica Portuguesa*, de 2014, refere que “o INFARMED, I. P., no caso dos ensaios clínicos (...) ou a CEC em qualquer estudo clínico com intervenção, podem suspender ou revogar a autorização para a realização do estudo clínico se tiverem razões objetivas para considerar que deixaram de estar preenchidas as condições em que se fundamentou o seu parecer ou autorização ou se dispuserem de informação que suscite dúvidas quanto à segurança ou ao fundamento científico do estudo clínico.” (5). Adicionalmente, segundo o Artigo 10.º, “Incumbe ao investigador (...)

propor ao promotor alterações ao protocolo, bem como a suspensão dos estudos, sempre que ocorram razões justificativas.” (5).

Outro assunto muito importante é o registo dos eventos adversos, que deve ser consistente e estandardizada, seguindo as orientações governamentais e os requerimentos para os relatórios de segurança (32). Em Portugal, a *Lei da Investigação Clínica Portuguesa, de 2014*, sobre “Registo e notificação de reações e acontecimentos adversos”, no Artigo 22.º, refere que “O investigador notifica ao promotor, no prazo máximo de 24 horas, todas as reações e acontecimentos adversos graves (...)” (5) e “todos os dados importantes relativos a suspeitas de reações adversas graves e inesperadas que tenham causado ou possam causar a morte do participante são registados e notificados à CEC, à autoridade competente a nível nacional e às autoridades competentes de todos os Estados membros envolvidos, no prazo máximo de sete dias, (...)” (5) e “Todas as outras suspeitas de reações adversas graves (...) no prazo máximo de 15 dias”(5). “Durante a realização do estudo clínico com intervenção e até à sua conclusão, o promotor apresenta anualmente à CEC e à autoridade competente, uma lista de todas as suspeitas de reações adversas graves ou acontecimentos adversos graves ocorridos durante esse período, bem como um relatório relativo à segurança dos participantes.” (5).

Infraestruturas de Investigação Pediátrica Internacionais

Após este advento de alterações legislativas e incentivos em investigação clínica pediátrica, o panorama tem vindo a melhorar. Por exemplo, em 2014, o U.S. NIH (U.S. National Institute of Health) investiu 3,6 milhões de dólares, apoiando 60 programas de investigação clínica pediátrica (41). No entanto, apesar de investimentos como este terem estabelecido uma cultura de investigação pediátrica global, estes programas permanecem fragmentados, com divergências em metodologia, terminologia e incompatibilidade de plataformas informáticas e standards de informação (41).

Deste modo, é necessário um mecanismo de integração horizontal, pelo qual as infraestruturas e recursos possam ser exportados transversalmente ao espectro de investigadores e instituições que trabalhem em investigação pediátrica (41). Continua a ser notável a escassez de pessoal treinado e de infraestruturas adequadas e estáveis para estudos terapêuticos pediátricos (38). Isto implica uma construção de infraestruturas para apoiar estudos individuais, que são desmoronadas quando os estudos são concluídos e reconstruídas, novamente, quando os estudos são reiniciados (38).

O diretor do *FDA’s Center for Drug Evaluation and Research*, Dr Woodcock, defende que, para melhorar a terapia farmacológica em crianças, o mais eficaz seria um esforço organizado, como uma rede de ensaios clínicos que fosse capaz de avaliar tudo, desde a farmacocinética em diferentes idades até formulações pediátricas e conduzir

ensaios clínicos em grande escala (38). Esta estratégia exige o abandono da atual abordagem fragmentada e insular (38) e a criação de uma rede de centros clínicos experientes, que sirva de lugar para múltiplas investigações (7).

Um objetivo central na criação de redes de investigação globais é a disponibilização pública da informação e partilha entre investigadores e prestadores de cuidados de saúde (41). Outro aspeto principal é a possibilidade de aumentar a interoperabilidade (38), através de estudos multi-institucionais e de colaborações de investigação (37) e, também, aumentar a harmonização da informação em investigação pediátrica (41). Adicionalmente, estas redes permitem desenvolver relações de trabalho fortes entre universidades e a indústria (38).

Várias Redes de Investigação Pediátrica foram surgindo em muitos países. Sendo pioneiros nestas matérias, os EUA lançaram a *Pediatric Trial Network (PTN)*, que foi estabelecida pelo *US National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)* em Setembro de 2010, e que disponibilizou 95 milhões de \$ US por 7 anos para realização de ensaios clínicos pediátricos em fármacos sem patente (45). Esta rede funciona como um centro de coordenação clínica e possui o ambiente apropriado para ensaios clínicos em crianças, seguros e eficazes, em conformidade com as recomendações da BPCA (8). A PTN possui uma plataforma de organização e disponibilização de dados para estudos em saúde infantil, de várias subespecialidades (41).

O NICHD, que tem tido um papel de facilitador de novas ideias e parcerias, começou, também, um esforço para harmonização da terminologia utilizada em investigação. Este esforço, em colaboração com a *Enterprise Vocabulary Services of the National Cancer Institute*, culminou na criação de uma meta-estrutura de terminologia pediátrica (41). De facto, basear a rede em standards comuns, reduz fontes externas de variabilidade controláveis (38). A *Standards for Research in (StaR) Child Health* é uma iniciativa internacional fundada em 2009 que também promove o uso de standards investigacionais internacionalmente desenvolvidos (46).

Importa, ainda, destacar a iniciativa da World Health Organization (WHO) de criação da rede *Paediatric medicines Regulator's Network (PmRN)*, que envolve a National Medicines Regulatory Authorities (NMRAs), e visa harmonizar a regulamentação da produção, licença e investigação de fármacos para crianças (47). Também o *Clinical Data Interchange Standards Consortium* é uma organização que está a desenvolver standards de informação específicos por doença (38).

Relativamente à União Europeia, em Março de 2011, a European Medicines Agency (EMA) criou a *European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency (Enpr-EMA)*, uma iniciativa governamental (48). A Enpr-EMA constitui uma “rede de redes”, uma constelação de redes de investigação, investigadores, e centros especializados em realizar ensaios clínicos em crianças (41). Esta rede está a

trabalhar para evitar a duplicação desnecessária de estudos pediátricos (8), promover colaborações entre indústria e centros académicos (41), educar pais e crianças sobre ensaios clínicos e incentivar a sua participação (8). Outra rede europeia de sucesso é a *National Institute for Health Research (NIHR) Medicines for Children Research Network (MCRN)*, estabelecida no Reino Unido, já em 2005, com financiamento do governo (49).

As infraestruturas criadas não se ocupam apenas de investigação farmacológica. O *Pediatric Device Consortium (PDC)*, uma iniciativa FDA instituída em 2009, dedica-se a facilitar o desenvolvimento de equipamentos e dispositivos pediátricos e a adaptação de equipamentos comercializados para uso em crianças (41). Este consórcio providencia plataformas virtuais para disseminação e consulta de equipamentos pediátricos (41).

Um grupo de redes investigacionais particular são as redes de doenças raras, pois a realização de ensaios clínicos pediátricos em doenças de baixa prevalência enfrenta dificuldades logísticas e metodológicas adicionais (8). Para abordar estas dificuldades foram criados grupos colaborativos específicos de doenças internacionais (8) e parcerias entre a comunidade de doenças raras e os estudos pediátricos (41). Alguns exemplos incluem: *Children's Oncology Group (COG)*, *Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica (SIOP)*, *Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO)*, *Paediatric European Network for the Treatment of AIDS (PENTA)* (8). Das enunciadas, destacam-se a PENTA e a COG como redes de investigação de sucesso (41). Também nesta área criou-se o *International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC)*, uma iniciativa colaborativa entre a European Commission e o U.S. National Institutes of Health (NIH) (41).

Além das redes criadas por iniciativas governamentais, como as enunciadas acima e também a *National Pediatric Research Network*, criada pela FDA em 2013 (37), algumas redes emergiram de iniciativas de prestadores de cuidados de saúde, como a *Pediatric Emergency Care Applied Research Network* (50), a *Pediatric Research in Inpatient Settings* (51) e a *Australian Paediatric Research Network* (52).

Uma das infraestruturas internacionais mais recentemente criadas, partiu da iniciativa da *American Academy of Pediatrics (AAP)*, em Novembro de 2014, de convocar o *Pediatric Clinical Trials Stakeholder Forum* (38). Deste fórum, surgiu a *Pediatric Clinical Trials Network (PCTN)*, uma rede independente e global, que facilita o desenvolvimento e disponibilidade de terapias pediátricas inovadoras (38). Esta rede atua como uma infraestrutura central, abrangendo todas as subespecialidades pediátricas e fornecendo locais de investigação clínica com suportes científicos, médicos e operacionais (38). Adicionalmente, estas redes criam um conjunto acessível de pacientes pediátricos com doenças específicas, facilitando assim o recrutamento de participantes para ensaios clínicos (38). Também a contratação de investigadores para ensaios clínicos

é facilitada, através de um sistema estruturado de contactos disponível nestas infraestruturas (41).

Para a formação de uma rede de investigação internacional é necessário a formação de uma equipa adequada, inclusiva, com elementos representativos de todos os grupos (pacientes, pais, membros da comunidade, indústria, universidade, hospitais pediátricos, organizações de doenças, grupos de advocacia, FDA, NIH...) (38). Também a utilização de tecnologia moderna é indispensável, sendo necessário criar um armazém de informação nacional, conduzido pelo *Electronic Health Records*, e acordos de partilha de informação, através da plataforma *Electronic Data Capture* (38). Relativamente ao financiamento da infraestrutura, este deverá ser um modelo justo e transparente (38).

Em Portugal, segundo a *Lei da Investigação Clínica Portuguesa*, de 2014, Artigo 38º, “O INFARMED, I. P., é responsável pela criação de uma base de dados sobre ensaios clínicos (...) efetuados nos centros de estudos clínicos situados no território nacional.” (5). “O INFARMED, I. P., colabora com a Comissão Europeia no cumprimento das obrigações que a esta incumbem, por força da legislação europeia aplicável, designadamente no respeitante à introdução na base de dados europeia da informação” nacional (5).

De facto, reportar os resultados de ensaios clínicos pediátricos é indispensável para que essa informação esteja disponível e os prestadores de cuidados de saúde a utilizem na sua prática clínica (32). Adicionalmente, o registo público de ensaios clínicos é, também, importante para proteger os participantes de estudos desnecessários e duplicados, para melhorar a transparência entre os grupos de investigação e evitar os vieses de publicação e de relato de resultados seletivos (8).

Em Portugal, segundo o Artigo 39.º, o “Registo Nacional de Estudos Clínicos (RNEC),” que “funciona junto do INFARMED, I. P.”, “constitui uma plataforma eletrónica para registo e divulgação dos estudos clínicos, que promove a interação entre os diferentes parceiros na área da investigação clínica, facilitando e incentivando o desenvolvimento de investigação de elevada qualidade em benefício dos doentes, bem como a divulgação da investigação clínica nacional ao público em geral, aos profissionais e aos investigadores.” (5).

Finalmente, é essencial criar-se uma ligação com outras redes existentes e desenvolver vias de alinhamento entre agências regulatórias globais, como a US FDA e a EMA europeia (32). Reunir uma rede de redes, no sentido de beneficiar da análise do trabalho, de lições aprendidas pelas outras redes, de melhores práticas e de partilha de informação (38).

Situação da Investigação Pediátrica em Portugal

Para analisar a situação atual da Investigação Clínica Pediátrica em Portugal e a sua evolução ao longo dos últimos anos, utilizou-se a plataforma *European Union Clinical Trials Register (EUCTR)* (53). Esta plataforma, criada em Maio de 2004, constitui uma base de dados onde os ensaios clínicos conduzidos na União Europeia e no Espaço Económico Europeu se encontram disponibilizados ao público (53). A informação da EUCTR é recolhida da *European Clinical Trials Database (EudraCT)*, que, por sua vez, contém os dados de ensaios clínicos submetidos a todas as autoridades competentes dos Estados Membros (53).

Os dados utilizados neste trabalho, na sua maioria, foram recolhidos no dia 10 de Março de 2019. Nesta altura, o EUCTR contém 34 257 ensaios clínicos registados com um protocolo EudraCT, dos quais 5 553 são ensaios clínicos realizados com indivíduos com menos de 18 anos de idade (53).

Todos os ensaios clínicos que estiveram a decorrer em Portugal e na totalidade da União Europeia, entre 1 de Maio de 2004 e 10 de Março de 2019, registados na EUCTR, estão apresentados na *Tabela 1*. Estes dados estão descriminados em relação aos grupos etários da população de participantes dos ensaios clínicos (53).

Idades	Portugal		União Europeia	
	Número de ensaios	Percentagem	Número de ensaios	Percentagem
Adultos	1 061	93,8%	17 666	90,4%
Menores de 18 anos	147	13,0%	2 778	14,2%
Recém-nascidos	23	2,0%	337	1,7%
Recém-nascidos pré-termo	14	1,2%	198	1,0%
2 meses – 4 anos	44	3,8%	906	4,6%
4 – 12 anos	73	6,4%	1 706	8,7%
12 – 18 anos	123	10,9%	2 106	10,8%
Total	1 131	100%	19 538	100%

Tabela 1: Ensaios clínicos que decorreram em Portugal e na União Europeia, entre 1/05/2004 e 10/03/2019

Daqui, depreende-se que a proporção de ensaios clínicos, relativa à idade dos participantes, realizados em Portugal, ao longo destes últimos 15 anos, tem estado próxima da média europeia em quase todos os grupos etários analisados. Destacando-se uma diferença de apenas 1,2% entre os 13,0% de ensaios clínicos em menores de 18 anos, realizados em Portugal e os 14,2% europeus.

Na *Tabela 2*, estão apresentados os ensaios clínicos registados na EUCTR, que estiveram a decorrer no ano de 2018, em Portugal e na totalidade da União Europeia (53). Estão também discriminados em relação aos grupos etários dos participantes.

Idades	Portugal		União Europeia	
	Número de ensaios	Percentagem	Número de ensaios	Percentagem
Adultos	131	87,3%	1 868	90,0%
Menores de 18 anos	44	29,3%	392	18,9%
Recém-nascidos	4	2,6%	44	2,1%
Recém-nascidos pré-termo	3	2,0%	24	1,2%
2 meses – 4 anos	11	7,3%	128	6,2%
4 – 12 anos	20	13,3%	235	11,3%
12 – 18 anos	39	26,0%	322	15,5%
Total	150	100%	2 076	100%

Tabela 2: Ensaios clínicos que decorreram em Portugal e na União Europeia, no ano de 2018

Relativamente ao ano de 2018, a proporção de ensaios clínicos em idade pediátrica realizados é mais elevada em Portugal (29,3%) do que na União Europeia (18,9%), apesar do número absoluto ser bastante diferente (44 em Portugal e 392 na UE), assim como o número total de ensaios clínicos realizadas (150 em Portugal e 2 076 na UE) (53).

Para avaliar a evolução na proporção de ensaios clínicos pediátricos, em relação ao número total de ensaios clínicos, ao longo dos últimos 12 anos, de 2006 a 2018, realizados em Portugal e para se comparar com a evolução da União Europeia, elaborou-se o gráfico seguinte, apresentado na *Figura 1*, com a informação da *Tabela 3* (53).

	Ensaios Clínicos					
	Portugal			União Europeia		
Anos	Pediátricos	Total	Proporção	Pediátricos	Total	Proporção
2006	16	168	9,5%	222	1 799	12,3%
2008	29	189	15,3%	265	2 018	13,1%
2010	13	183	7,1%	262	1 854	14,1%
2012	27	143	18,9%	342	1 768	19,3%
2014	24	164	14,6%	290	1 606	18,1%
2016	25	181	13,8%	364	1 906	19,1%
2018	44	150	29,3%	392	2 076	18,9%

Tabela 3: Proporção de ensaios clínicos pediátricos, em Portugal e na União Europeia, de 2006 a 2018

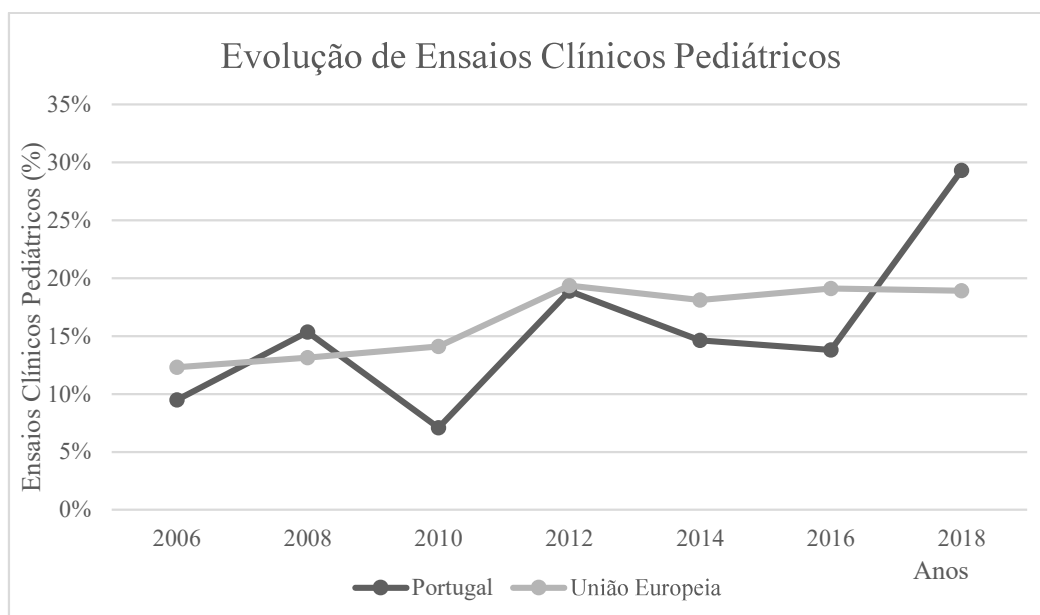


Figura 1: Evolução da proporção de ensaios clínicos pediátricos, em Portugal e na União Europeia, de 2006 a 2018

Pela avaliação da *Figura 1*, conclui-se que a evolução, desde 2006, da proporção de ensaios clínicos pediátricos em Portugal esteve, maioritariamente, a acompanhar a evolução da União Europeia. Sendo que, a tendência tanto de Portugal como da União Europeia, ao longo destes últimos 12 anos, tem sido para um crescimento desta proporção. Destacam-se 2 pontos em que Portugal se afasta mais da média europeia. O ano de 2010, onde Portugal tem quase metade da proporção de ensaios clínicos pediátricos europeus (7,1% e 14,1%, respetivamente), o que pode ter tido origem na crise financeira de Portugal de 2010. E o ano de 2018, onde esta proporção é mais elevada em Portugal (29,3%) do que na União Europeia (18,9%). Sobre esta diferença de proporção, talvez seja relevante o facto do número absoluto do total de ensaios clínicos, em todas as idades, realizados em 2018 em Portugal ter sido inferior ao de 2016 e 2014 (150 para 181 e 164, respetivamente) e o número de ensaios em idade pediátrica realizados em Portugal em 2018 ter sido, realmente, maior que em 2016 e 2014 (44 para 25 e 24, respetivamente). Assim, podemos concluir que o aumento desta proporção em 2018, resulta de um aumento do número de ensaios clínicos realizados em idade pediátrica, mas também de uma diminuição do número total de ensaios clínicos realizados, em todas as faixas etárias, no ano de 2018.

Conclusão

De toda esta análise realizada, a conclusão mais evidente é, realmente, a valorização da necessidade e da importância de investigação clínica em Pediatria. Atualmente, com toda a informação científica existente sobre as particularidades e

características das crianças, é intolerável que se considere desnecessário o estudo na população pediátrica de todos os fármacos administrados às crianças.

A dimensão da utilização de fármacos *off-label*, nos dias de hoje, foi das constatações mais surpreendentes deste trabalho. O quotidiano dos médicos pediatras no cuidado das crianças tem-se baseado, maioritariamente, na extrapolação da informação farmacológica de adultos, seres amplamente distintos da população pediátrica, em todas as dimensões. Outra conclusão surpreendente é o desconhecimento desta realidade pela sociedade.

Por outro lado, este trabalho também serviu para reconhecer a dedicação das organizações governamentais e comunidade científica para a resolução deste problema. Apesar do progresso ter sido lento, os ensaios clínicos pediátricos têm passado por um renascimento com o reconhecimento internacional da importância de ensaios clínicos em crianças, com as alterações feitas nas legislações e com o empenho de redes de investigação pediátrica internacionais (8). Relativamente à situação de Portugal, em termos de proporção de ensaios clínicos pediátricos realizados, temos, na generalidade, acompanhado a evolução da União Europeia.

Um aspeto central, que a realização deste trabalho também permitiu identificar, é a necessidade urgente de desmistificação da imagem que os pais têm da investigação clínica em crianças. A maioria dos medos e resistências neste tema, têm origem numa falta de conhecimento e em informação incorreta sobre os processos atuais de investigação. A melhoria deste panorama passa, então, pela responsabilidade dos médicos, investigadores e de toda a comunidade científica no geral, de educarem e esclarecerem os pais, e toda a sociedade, relativamente à investigação clínica pediátrica.

Outro assunto prioritário para melhorar as condições da investigação clínica pediátrica é o fornecimento de apoios para os pediatras clínicos que pretendem fazer investigação. Destacando-se, aqui, a necessidade de facilitação de horários laborais para que estes possam ter mais tempo e disponibilidade para se dedicarem à realização de ensaios clínicos. Adicionalmente, é necessário o estabelecimento de métodos eficazes que divulguem quais os ensaios clínicos a decorrer em cada hospital, para que os médicos possam considerar fazer parte dessas investigações e também referenciar os seus pacientes.

Assim, destaca-se a necessidade de um esforço conjunto de todas as partes interessadas, incluindo médicos, companhias farmacêuticas, cientistas, políticos, autoridades regulamentares, grupos da Sociedade Civil, Comitês Éticos, instituições de investigação, professores, *media*, entre outros, para se assegurar a promoção e desenvolvimento de investigação clínica pediátrica, de uma forma ética e responsável (2).

O futuro da saúde das crianças depende do sucesso dos ensaios clínicos pediátricos, realizados hoje (8). Assim, o investimento em melhores tratamentos baseados

em evidência e específicos para as nossas crianças é um investimento num futuro melhor para todos (8).

Referências Bibliográficas

1. The World Bank. Population ages 0–14 (% of total). The United Nations population division's world population prospects. 2011. Available at <http://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.0014.TO.ZS/countries/1W?display=default> (last accessed 30 May 2013).
2. Bavdekar SB. Pediatric Clinical Trials. Medknow Publ. :1–15.
3. Vale M do CJP do. Ética da investigação. (1):1–16.
4. Pessini L, Barchifontaine CP. Pesquisa com Seres Humanos in Problemas Actuais de Bioética. São Paulo. Centro Universitário São Camilo. Edições Loyola. 2005:213-30.
5. Lei nº 21/2014 de 16 de abril. Aprova a lei da investigação clínica. Diário da República, 1ª série - Nº 75. 2014;2450–65.
6. Drug Discovery and Development, innovation.org.
7. Susan McCune M. FDA Awards Funding to Support Pediatric Clinical Trials Research. FDA Voice.
8. Joseph PD, Craig JC, Caldwell PHY. Clinical trials in children. Br J Clin Pharmacol. 2015;79(3):357–69.
9. Shannon C. Half isnt hole. PRA.
10. Fleischman AR, Collogan LK. Research with Children. In: Emanuel EJ, Grady C, Crouch RA, Lie RK, Miller FG, Wendler D, editors. The Oxford Textbook of Clinical Research. New York: Oxford University Press; 2008. pp. 446–60.
11. Nuremberg Code. Directives for experimentation. Available from: <http://ori.dhhs.gov/education/products/RCRintro/c03/b1c3.html> .
12. World Medical Association. BMJ. Vol. 2. Helsinki, Finland: WMA; 1964. Jun, Code of Ethics of the World Medical Association: Declaration of Helsinki; p. 177.
13. Krugman S, Giles JP, Hammond J. Infectious hepatitis: Evidence for two distinct clinical, epidemiological, and immunological types of infection. JAMA. 1967;200:365–73.
14. Tuskegee University. About the USPHS Study. [Last accessed on 2012 Oct 4]. Available from: http://www.tuskegee.edu/about_us/centers_of_excellence/bioethics_center/about_the_usphs_syphilis_study.aspx .
15. The National Commission for the Protection of the Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for Protection of Human Subjects of Research. HHS.gov. US Department of Health and Human Services.
16. United Nations General Assembly. 'Convention on the rights of the child' Part 1, Article1, A/RES/44/25, 61st plenary meeting. 20 November 1989. Available at

- <http://www.un.org/documents/ga/res/44/a44r025.htm> (last accessed 4 April 2013).
17. Cohen E, Uleryk E, Jasuja M, Parkin PC. An absence of pediatric randomized controlled trials in general medical journals, 1985–2004. *J Clin Epidemiol* 2007; 60: 118–23.
 18. Joseph DP, Caldwell PHY, Craig JC. Registered paediatric clinical trials: a global context. Poster presentation International Congress of Pediatrics 2013 (ICP), The 27th Congress of International Pediatric Association 24–29 August 2013 Melbourne, Australia.
 19. Vale MC. Conceitos de Moral, Ética e Bioética. Tipos de Teoria Ética in *A Ética em Pediatria: Reflexões sobre Autonomia*. Tese de Mestrado em Bioética. Faculdade de Medicina de Lisboa. 2001: 25-38.
 20. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Genebra 2002. www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm.
 21. Ellenberg SS, Temple R. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. II. Practical issues and specific cases. *Ann Intern Med* 2000;133:464-70.
 22. Vale MC. Ensaios clínicos em populações vulneráveis [Clinical trials in vulnerable populations]. (Ci):1–14. Available from: <http://www.ceic.pt/documents/20727/57508/Ensaios+Clínicos+em+Populações+Vulneráveis/af22ac97-4474-4d0f-98bb-6707920dff28>
 23. Pais MS. Convenção das Nações Unidas sobre os Direitos da Criança. Comité Português da Unicef.
 24. Bourgeois FT, Murthy S, Pinto C, Olson KL, Ioannidis JP, Mandl KD. Pediatric versus adult drug trials for conditions with high pediatric disease burden. *Pediatrics* 2012; 130: 285–92.
 25. Vamos falar (a sério) de Ritalina e Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção. 2018.
 26. Greenberg RG, Corneli A, Bradley J, Farley J, Jafri HS, Lin L, et al. Perceived barriers to pediatrician and family practitioner participation in pediatric clinical trials: Findings from the Clinical Trials Transformation Initiative. *Contemp Clin Trials Commun* [Internet]. 2018;9(November 2017):7–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2017.11.006>
 27. *Adv Med Educ Pract*. 2011; 2: 85–93. Published online 2011 Mar 7. doi: 10.2147/AMEP.S14103.
 28. Monteiro ME. Investigação em cirurgia: Ensaios Clínicos Académicos. *Rev Port Cir*.
 29. EudraCT Public Web Report for December 2012. European Medicines Agency. Janeiro 2013.
 30. Shaddy RE, Denne SC. The Committee on Drugs and Committee on Pediatric Research. Clinical Report- Guidelines for the Ethical Conduct of Studies to Evaluate Drugs in Pediatric Populations. [Last accessed 2012 Sep 5]. Available from: <http://www.pediatrics.or>.
 31. Greenberg RG, Gamel B, Bloom D, Bradley J, Jafri HS, Hinton D, et al. Parents' perceived obstacles to pediatric clinical trial participation: Findings from the clinical trials transformation initiative. *Contemp Clin Trials Commun* [Internet]. 2018;9(November 2017):33–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2017.11.005>
 32. Clinical Trials Transformation Initiative (CTTI). CTTI Recommendations: Improving

- pediatric trials in antibacterial drug development background. :1–6.
33. Wendler D, Rackoff JE, Emanuel EJ, Grady C. The ethics of paying for children's participation in research. *J Pediatr* 2002; 141: 166–71.
 34. Dobson R. Lump sums for children taking part in research may distort parents' judgment. *BMJ* 2002; 325: 796.
 35. Aripin KNBN, Choonara I, Sammons HM. A systematic review of paediatric randomised controlled drug trials published in 2007. *Arch Dis Child* 2010; 95: 469–73.
 36. Sammons HM, Choonara I. Clinical trials of medication in children 1996–2002. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 165–7.
 37. Corny J, Lebel D, Bailey B, Bussi res J-F. Unlicensed and Off-Label Drug Use in Children Before and After Pediatric Governmental Initiatives. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT* [Internet]. 2015;20(4):316–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4557722/>
 38. Bogue C, Dimeglio LA, Maldonado S, Portman RJ, Smith PB, Sullivan JE, et al. Special article: 2014 pediatric clinical trials forum. *Pediatr Res*. 2016;79(4):662–9.
 39. Dell'Aera M, Gasbarro AR, Padovano M, et al. Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. *Pharm World Sci*. 2007;29(4):361–367.
 40. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr*. 1999;88(9):965–968.
 41. Connor E.M., Smoyer W.E., Davis J.M., Zajicek A., Ulrich L., Purucker M., et al. Meeting the demand for pediatric clinical trials. *Sci Transl Med*. 2014;6(227):4–7.
 42. Knellwolf AL, Bauzon S, Alberight OD, Lutsar I, Bacsy E, Alfarez D, et al. Framework conditions facilitating paediatric clinical research. *Italian J Pediatr*. 2011;37:12.
 43. Boots I, Sukhai RN, Klein RH, Holl RA, Wit JM, Cohen AF, Burggraaf J. Stimulation programs for pediatric drug research – do children really benefit? *Eur J Pediatr* 2007; 166: 849–55.
 44. Government of Canada HC. Paediatric Expert Advisory Committee (PEAC)—Health Canada. <http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/branch-dirgen/hpfb-dgpsa/opi-bip/peaccceip/index-eng.php>. Accessed April 22, 2015.
 45. Benjamin D. Clinical Trials Approach and the Pediatric Trials Network. American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics (ASCPT) conference, 12–17 March 2012. Available at <https://pediatrictrials.org/background/ptn-news-papers/ptn-presentations>.
 46. Hartling L, Wittmeier KDM, Caldwell P, van der Lee H, Klassen TP, Craig JC, Offringa M, for the StaR Child Health Group. StaR child health: developing evidence-based guidance for the design, conduct, and reporting of pediatric trials. *Pediatrics* 2012; 129.
 47. World Health Organisation. Medicines for children:Resources, progress reports and scientific publications: medicines: medicines for children.Fact sheet N 34, 1 June 2010. Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs341/en/index.html>.
 48. The Global Research in Paediatrics (GRIP) network for excellence. Available at http://www.grip-network.org/index.php/cms/en/paediatric_clinical_pharmacology (last accessed 15 August 2011).
 49. NHS National Institute for Health Research. Medicines for children research network.

Available at <http://www.mcrn.org.uk/>.

50. Pediatric Emergency Care Applied Research Network. What is PECARN? <http://www.pecarn.org/>. Accessed April 22, 2015.
51. Pediatric Research in Inpatient Setting. About Us. <http://www.prisnetwork.org/>. Accessed April 22, 2015.
52. Australian Paediatric Research Network. What is the APRN. <http://www.aprn.org.au/aboutus>. Accessed April 22, 2015.
53. European Union Clinical Trials Register . <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>.

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais pela educação e pelo apoio incondicional que me deram ao longo deste trabalho e em todas as circunstâncias da minha vida. Agradeço à minha irmã, por me inspirar e por acreditar nas minhas capacidades. A toda a minha família e amigos por me permitirem que eu seja aquilo que sou.

Agradeço à Dr^a Maria do Bom Sucesso, pela excelente orientação neste trabalho e por despertar em mim o fascínio e interesse pela Pediatria.

Anexos

Normas de Publicação das revistas:

RBM - REVISTA BRASILEIRA DE MEDICINA PEDIATRIA MODERNA

1. Serão publicados artigos originais, notas prévias, relatórios, artigos de revisão e de atualização em língua portuguesa ou inglesa, devendo a ortografia portuguesa seguir a oficial. Poderão ser republicados artigos em condições especiais.

2. Os trabalhos em língua portuguesa devem vir acompanhados, pelo menos, por um título, título em inglês, unitermos, uniterms e um resumo em língua inglesa para fins de cadastramento internacional.

3. Os trabalhos recebidos pelo Editor serão analisados pela Assessoria do Conselho Editorial. Pequenas alterações de "copy desk" poderão ser efetivadas com a finalidade de padronizar os artigos, sem importarem em mudanças substanciais em relação ao texto original.

4. Os trabalhos devem ser enviados através de e-mail: Depto. de Redação

Obs: também podem ser encaminhados em CDs e em duas vias impressas. O processador de texto utilizado deve ser qualquer programa compatível com Windows (Word, Write etc.) Deve ser assinalado no CD qual o programa empregado e o nome do arquivo correspondente ao trabalho.

5. O trabalho deverá ter, obrigatoriamente:

a) título (com tradução para o inglês);

b) nome completo dos autores;

c) citação do local (endereço completo) onde fora realizado o trabalho;

d) títulos completos dos autores;

e) unitermos em português e inglês;

f) resumo do trabalho em português, sem exceder o limite de 250 palavras. Deverá conter, quando tratar-se de artigo original, objetivo, métodos, resultados e conclusão;

g) introdução;

h) material ou casuística e método ou descrição do caso;

i) resultados;

j) discussão e/ou comentários (quando couber);

l) conclusões (quando couber);

m) summary (resumo em língua inglesa), consistindo na correta versão do resumo, não excedendo 250 palavras;

n) referências bibliográficas (como citadas a seguir no item 8) em ordem de entrada;

o) as ilustrações anexas devem seguir regulamentação apropriada, descrita no item 7.

6. Caberá ao Editor julgar textos demasiadamente longos, suprimindo – na medida do possível e sem cortar trechos essenciais à compreensão – termos, frases e parágrafos dispensáveis ao correto entendimento do assunto. O mesmo se aplica às ilustrações excessivamente extensas, que possam ser consideradas parcial ou totalmente dispensáveis.

Em trabalhos prospectivos, envolvendo seres humanos, é considerada fundamental a aprovação prévia por um Comitê de Ética, devendo o trabalho seguir as recomendações da Declaração de Helsinki. Os pacientes devem ter concordado com sua participação no estudo.

7. Ilustrações: constam de figuras, tabelas, quadros e gráficos, referidos em números arábicos (exemplo: Figura 3, Gráfico 7), sob a forma de desenhos a nanquim, fotografias ou traçados (ECG etc.). Se forem “escaneadas”, deverão ser enviadas em formato .tif ou .jpg e ter, no mínimo, 270 dpi de resolução. Quando possível deverão ser enviadas em forma original. Somente serão aceitas as ilustrações que permitirem boa reprodução. Não devem ser coladas no meio do texto do artigo e, sim, em folhas anexas com as respectivas legendas datilografadas na parte inferior da mesma (uma folha para cada ilustração). Deve-se tomar o cuidado de numerar cada ilustração no verso da mesma e indicar o correto lugar onde deve ser inserida. Tabelas e quadros serão referidos em números arábicos, constando sempre o respectivo título, de maneira precisa. As tabelas e quadros dispensam sua descrição no texto e têm a finalidade de resumir o artigo. As unidades utilizadas para exprimir os resultados (m, g, g/100, ml etc.) figurarão no alto de cada coluna. Caberá ao Editor julgar o excesso de ilustrações (figuras, quadros, gráficos, tabelas etc.), suprimindo as redundantes.

8. As referências bibliográficas devem seguir a ordem de aparecimento no texto. Utilizar o estilo e formato baseados nos usados pela Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos no Index Medicus (de acordo com o estilo Vancouver – COMITÊ INTERNACIONAL DE EDITORES DE PERIÓDICOS MÉDICOS).

a) Artigo de revista - sobrenomes e iniciais de todos os autores (de sete ou mais, apenas os três primeiros, seguidos de et al.) - Título do artigo. Nome da revista abreviada Ano; Volume: página inicial-página final.

Exemplo: Vega KJ, Pina I, Krevsky B. - Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. Ann Intern Med 1996;124:980-3.

b) Para citação de outras fontes de referência, consultar os Requisitos Uniformes para Manuscritos submetidos a Periódicos Médicos. New Engl J Med 1997; 336(4):309-15.

9. Os nomes de medicamentos citados no texto (nomes de fantasia, oficiais, patenteados, químicos e siglas de pesquisa) devem obedecer à regulamentação correspondente da Organização Mundial da Saúde.

10. De acordo com a resolução 1.595 do Conselho Federal de Medicina, os autores devem declarar os agentes financeiros que patrocinam suas pesquisas, como agências financiadoras, laboratórios farmacêuticos etc.

11. Os autores receberão exemplares da edição em que seu trabalho foi publicado (a título de separatas), que lhes serão enviados diretamente ao local em que o trabalho fora realizado. Separatas deverão ser encomendadas e previamente combinadas com a Direção Comercial.

12. Os trabalhos que não se enquadrem nas normas acima ou que não se adequem às necessidades editoriais da revista poderão ser reencaminhados aos autores para que procedam às necessárias adaptações que serão indicadas em carta pessoal do Editor.

Serão citadas as datas do recebimento do trabalho e aprovação do mesmo para publicação, a fim de salvaguardar os interesses de prioridade do autor. No caso de reencaminhamento do trabalho para adaptação às nossas normas de publicação, a data citada de recebimento será sempre a do primeiro encaminhamento do trabalho.

