

Recomendação CEIC para a gestão dos “Achados Incidentais” no contexto da Investigação Clínica e em particular nos Ensaio Clínicos (EC).

Introdução

Face à variedade de testes e procedimentos realizados durante os ensaios clínicos (e outros estudos clínicos), é possível que alguns destes possam dar origem a descobertas incidentais, isto é, que vão para além dos objetivos concretos do estudo.

Alguns destes exemplos incluem os resultados de sequenciação genética, de outros testes em amostras biológicas, ou de exames de imagiologia.

As técnicas de sequenciação genética incluem o sequenciamento do genoma ou só do exoma. Devido à natureza e à quantidade de informação analisada, a investigação genética ou genómica tem o potencial de gerar um elevado número de “achados incidentais” comparada com outras áreas mesmo quando a análise é dirigida à área do estudo.

Algumas das variantes encontradas com estas técnicas revelam informações clinicamente relevantes, outras tem valor médico desconhecido ou incerto. Acresce que alguns destes achados genéticos podem também ter implicações para os membros da família biologicamente relacionados

Por outro lado, a análise de espécimes biológicos, tais como urina, sangue ou outros tecidos, podem também dar origem a “achados incidentais” com possível impacto clínico, e/ou exigir testes diagnósticos adicionais para determinar as implicações para a saúde, desse achado.

Finalmente, as técnicas de imagiologia como a ressonância magnética (MRI), tomografia computadorizada (TC), radiografia, e ultrassom (ecografia), entre outras, porque fornecem visualização de todo um campo de estudo, podem dar origem a descobertas incidentais no próprio órgão em estudo ou em áreas fora da área específica para a qual, no âmbito do EC, foram realizadas.

O retorno aos participantes da informação sobre certos “achados incidentais” pode permitir intervenções médicas relevantes que possam salvar vidas, ou, pelo menos, ajudar os participantes a tomar decisões médicas informadas. Este retorno de informação cumpre o princípio do respeito pelas pessoas participantes no EC.

Por outro lado, o retorno de toda a informação encontrada pode levar a mais exames, custos, ansiedade e sofrimento, potencialmente sem benefício médico correspondente. O princípio da beneficência (e o seu corolário da não-maleficência) suporta o retorno destas informações quando este pode ajudar a evitar ou impedir danos; pelo contrário, não deve ser revelada informação incidental para a qual nenhuma ação preventiva ou positiva possa ser tomada, ou sem benefício médico correspondente.

É hoje relativamente consensual que devem ser tidos em conta procedimentos para gestão de “achados incidentais” no contexto da investigação clínica, pelo que promotores e investigadores devem desenvolver recursos para a gestão destes achados incidentais, que incluam:

- materiais de consentimento livre e esclarecido que transmitam o plano para gestão de “achados incidentais”, nomeadamente permitam definir se os médicos investigadores irão informar (ou não) os participantes e/ou os médicos assistentes sobre certos “achados incidentais”;
- plano apropriado para a incorporação de especialistas externos, se necessário, para avaliar ou informar os participantes;
- consideração cuidadosa sobre se, quando e como incorporar as preferências dos participantes;
- estratégia sobre o acompanhamento dos participantes, uma vez informados sobre eventuais “achados incidentais”.

Apesar destas considerações gerais sobre retorno aos participantes de informação sobre “achados incidentais” resultantes da investigação clínica, este retorno não está isento de questionamento ético. Por um lado, deve avaliar-se o risco-benefício para os participantes, e por outro, acomodar o respeito pela sua autonomia. Importa, assim, definir o **contexto concreto de “achado incidental” que, no entendimento da CEIC, deve ser comunicado aos participantes**, de acordo com as recomendações elencadas neste documento.

Para fins desta recomendação, define-se **“achado incidental”** como aquele achado que, podendo surgir em qualquer fase do estudo após obtenção do consentimento informado, cumpram cumulativamente os seguintes requisitos:

- i. está fora do propósito original para o qual um teste ou procedimento do estudo foi realizado;
- ii. relativo a um participante individual¹;
- iii. tem reconhecido impacto clínico.

¹ Em situações particulares de amostras biológicas anonimizadas ou material genético anonimizado ou dados de saúde anonimizados pode ser impraticável ou impossível contactar o participante da investigação, e por isso impossível a comunicação dos achados incidentais.

Entende-se, assim, que um “achado incidental” tem reconhecido impacto clínico, quando este diz respeito a um problema de saúde particular ou risco de desenvolver essa condição, para si ou para os seus descendentes biológicos, sendo possível desencadear um ato clínico (imediato) quer este consista num tratamento, diagnóstico ou prevenção.

Recomendações CEIC:

1. O promotor (ou o investigador, quando aplicável) deve elaborar um plano eticamente apropriado para a gestão de “achados incidentais”

- 1.1. O promotor tem o dever ético de prever, na medida do possível, “achados incidentais”, sejam eles comuns ou raros, antecipáveis ou não antecipáveis.
✓ Isto não pressupõe o dever (ético) de procurar “achados incidentais”.
- 1.2. O plano deve ser baseado em evidências sobre a validade analítica e clínica dos achados bem como do seu impacto clínico ou reprodutivo.
- 1.3. Este plano de gestão não pressupõe a responsabilidade do promotor sobre os custos associados às implicações da deteção destes achados.
✓ Esta informação deverá ser incluída no consentimento informado
- 1.4. Para o desenvolvimento deste plano de gestão de “achados incidentais”, devem ser considerados os seguintes aspetos, relativos ao Consentimento Informado:
 - 1.4.1. Processo de Consentimento Informado
Os investigadores devem comunicar claramente o plano aos participantes durante o processo de consentimento informado
 - 1.4.2. Materiais de consentimento informado devem incluir informações sobre os seguintes elementos:
 - Tipo de resultado a ser comunicado
 - Quem e como este vai ser comunicado
 - 1.4.3. Deve ser contemplada a possibilidade de envolver o médico assistente na gestão de informação, mediante consentimento do doente.
 - 1.4.4. Quando o participante é um menor ou um individuo com capacidade diminuída, a quem vai ser dada a informação
 - 1.4.5. Opção de os participantes recusarem receber informação sobre “achados incidentais”; (pode não prever informar os participantes)
- 1.5. A natureza de alguns “achados incidentais” pode estar fora do campo de conhecimento dos investigadores, pelo que quando estes (ou a sua equipa) não

estiverem suficientemente familiarizados com estes possíveis achados deve estar previsto:

1.5.1. incluir membros na equipa que tenham experiência para lidar com os “achados incidentais” previsíveis;

1.5.2. consulta a uma Comissão de Ética;

- ✓ Por exemplo, se houver incerteza quanto à conveniência de divulgar uma descoberta particular a um participante;

1.5.3. consulta a especialistas clínicos qualificados

- ✓ Por exemplo para averiguar se um achado tem significado clínico ou reprodutivo.

1.5.4. envolvimento de outros especialistas no plano de comunicação destes achados aos participantes

- ✓ Por exemplo, os investigadores podem querer divulgar “achados incidentais” genéticos na presença de um geneticista clínico.

2. O promotor (ou o investigador, quando aplicável) deve informar os participantes do estudo sobre a possibilidade de “achados incidentais”.

2.1. O promotor deve prever a possibilidade de encontrar um “achado incidental”, secundário aos objetivos do estudo clínico, bem como estabelecer um plano de gestão e divulgação desta informação.

2.2. Deve estar previsto, desde o início, se e o que os participantes preferem saber - ou não saber - sobre estes achados.

- ✓ Por exemplo, um participante pode preferir conhecer apenas as descobertas clinicamente significativas para si próprio, independentemente de terem ou não impacto sobre a família.

2.3. Se restrições práticas ou logísticas impedirem a interpretação ou retorno destes “achados incidentais” deve ser claramente explicitado que estes não serão comunicados aos participantes.

- ✓ Por exemplo, tipos de análise agregada, que impeçam a identificação do participante.

3. As preferências dos participantes devem ser respeitadas

3.1. Se estiver planeado informar os participantes sobre certos tipos de resultados, deve ser definido, previamente, como respeitar os desejos dos participantes que optem por não receber estes resultados.

3.2. Compete ao médico investigador gerir a transmissão da informação caso o participante não se oponha.

- 3.3. No caso de um “achado incidental” de relevância clínica premente, em relação a um participante que optou por não receber informação de achados incidentais, deve ser procurada orientação e aconselhamento a uma Comissão de Ética **sobre se, e como** transmitir esta informação.

4. Responsabilidades do investigador no retorno da informação

- 4.1. O plano para gerir “achados incidentais” também deve incluir uma descrição sobre as responsabilidades do investigador principal (e equipa de investigação) para a comunicação desta informação, e após informação, quais os procedimentos a realizar, nomeadamente, informação básica sobre a natureza da descoberta e orientação ou encaminhamento para o médico assistente.
- 4.2. Deve ser o IP a informar sobre o “achado incidental”, caso o participante o tenha consentido previamente.
 - ✓ Sendo a relação médico-investigador com um participante uma relação privilegiada, o retorno da informação sobre um “achado incidental” deve ser feita por este, sem prejuízo de encaminhamento do participante para o médico assistente.

5. Achados incidentais em EC em pediatria

A abordagem dos “achados incidentais” em pediatria, constitui uma área extremamente complexa cujas considerações várias ultrapassam o âmbito desta recomendação.

Em causa está o equilíbrio entre o respeito pela autonomia dos pais e o das crianças, bem como o equilíbrio entre os melhores interesses da família e da criança, especialmente no contexto do desenvolvimento da maturidade de grupos etários e de cada criança em particular.

Referem-se, assim, algumas considerações de carácter geral:

- 5.1. “Achados incidentais”, no contexto estrito expresso neste documento, devem ser divulgados em primeiro lugar aos pais, e dependendo da idade (para além de outros fatores) às crianças participantes também.
- 5.2. Comunicar os achados incidentais primeiro aos pais permite que estes esclareçam junto do investigador a natureza desta informação, bem como permite que estes encontrem junto do investigador a melhor maneira de informar a criança.
 - ✓ Pode também dar tempo aos pais para gerir, emocionalmente, a informação, focando-se na ajuda à criança na compreensão desta, em vez de gerir em simultâneo com a criança este achado.

- 5.3. É importante transmitir o plano de comunicação de eventuais “achados incidentais” aos pais e menores durante o processo de consentimento informado para o estudo clínico, conforme adequado.
- ✓ O plano deve ser dinâmico, levando em consideração o desenvolvimento e a maturidade de cada criança em particular, bem como o papel evolutivo da criança no consentimento e retorno desta informação.
- 5.4. Idealmente o plano de comunicação deve permitir a participação de crianças mais velhas, (13–17 anos) na definição de escolhas (juntamente com seus pais) sobre receber ou não informação sobre “achados incidentais”. Este modelo leva em consideração a crescente autonomia da criança, mas também as responsabilidades dos pais.
- ✓ Neste grupo etário, a comunicação de “achados incidentais”, deve respeitar as preferências dos adolescentes (e dos pais).
 - ✓ Em crianças com idade inferior a 13 anos a decisão caberá (apenas) aos pais.

Conclusão final:

É, assim, entendimento da CEIC que, no contexto dos ensaios clínicos, ou outros estudos da competência de avaliação desta Comissão, os “achados incidentais”, como definidos nesta recomendação, que tenham reconhecido impacto clínico, devem ser comunicados ao participante tendo em conta a sua vontade, expressa durante o processo de obtenção de consentimento. No caso dos EC em pediatria, o exercício de autonomia dos pais/representantes legais está sempre referido ao bem maior da criança.

Estes procedimentos, apesar de saírem fora do âmbito do estudo clínico devem ser previamente acautelados pelo promotor e/ou investigador e discutidos com o participante.

A CEIC não deixará de avaliar e decidir, sobre a adequação do plano de gestão de “achados incidentais” e sua comunicação de acordo com as especificidades e exigências das condições particulares de cada ensaio clínico que, em concreto, lhe é submetido para emissão do competente parecer.

Este documento foi elaborado com base em diversas recomendações sobre esta matéria:

Holm, I. A., Pediatric Issues in Return of Results and Incidental Findings: Weighing Autonomy and Best Interests. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2017, 21(3): 155–158.

Kalia, S. S. *et al.*, Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. 2017, 19(2):249-255.

Mackley M. P. and Capps B. Expect the unexpected: screening for secondary findings in clinical genomics research. *British Medical Bulletin*, 2017, 122:109–122.

Medical Research Council. Wellcome Trust Framework on the feedback of health-related findings in research. 2014.

<https://mrc.ukri.org/documents/pdf/mrc-wellcome-trust-framework-on-the-feedback-of-health-related-findings-in-researchpdf/>

Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues. *Anticipate and Communicate: Ethical Management of Incidental and Secondary Findings in the Clinical, Research, and Direct-to-Consumer Contexts*. 2013.

https://bioethicsarchive.georgetown.edu/pcsbi/sites/default/files/FINALAnticipateCommunicate_PCSBI_0.pdf

Documento aprovado em reunião Plenária da CEIC em 20 de maio de 2019
para **discussão Pública entre 1 de agosto e 15 de setembro de 2019.**