

Recomendação CEIC para a gestão dos “Achados Incidentais” no contexto da Investigação Clínica e em particular nos Ensaios Clínicos

Introdução

Face à variedade de testes e procedimentos realizados durante os ensaios clínicos (EC) 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.

A investigação genética ou genómica, devido à sua natureza e à quantidade de informação analisada, tem o potencial de gerar um elevado número de “achados incidentais”, mesmo quando a análise é dirigida à área do estudo. Algumas das variantes genéticas encontradas podem ser clinicamente relevantes, outras têm valor médico desconhecido ou incerto. Acresce que alguns destes achados genéticos podem ter implicações para os membros da família biologicamente relacionados.

A análise de amostras biológicas, 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 desse achado para a saúde de cada indivíduo.

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

Estes exemplos pretendem ilustrar situações frequentes, mas não incluem todas as situações passíveis de gerar “achados incidentais”.

O retorno da informação sobre “achados incidentais” aos participantes pode permitir intervenções médicas relevantes salvando vidas, ou, pelo menos, ajudar os participantes a tomar decisões clinicamente informadas. O retorno desta 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, sem que exista benefício clínico correspondente. O princípio da beneficência (e o seu corolário da não-maleficência) suportam o retorno daquela informação que possa ajudar a evitar ou impedir danos, mas não de informação incidental sem benefício clínico, isto é, para a qual nenhuma ação preventiva ou positiva possa ser tomada.

É, hoje, relativamente consensual a necessidade de definir de forma clara os objetivos iniciais da análise e reduzir o seu âmbito ao estritamente necessário, de forma a evitar o aparecimento de “achados incidentais”; também o é o dever ético de informar os participantes de eventuais achados, cumprindo os princípios gerais de avaliação do risco-benefício e do respeito pela autonomia dos participantes de investigação clínica.

É entendimento da CEIC que certos “achados incidentais” devem ser comunicados aos participantes, sempre que estes optem por receber esta informação. Assim, Promotores e Investigadores deverão estabelecer procedimentos para a gestão de eventuais “achados incidentais” que possam surgir no contexto da investigação clínica.

Para **efeito das recomendações** elencadas neste documento, **considera-se como “achado incidental” aquele achado que**, podendo surgir em qualquer fase do estudo após obtenção do consentimento informado¹, cumpra cumulativamente os seguintes requisitos:

- i. estar fora do propósito original para o qual um teste ou procedimento do estudo foi realizado (e nesse sentido é um achado secundário);
- ii. ser relativo a um participante individual² ;
- iii. ter reconhecido impacto clínico para o participante e/ou seus familiares
 - ✓ Um **“achado incidental” tem reconhecido impacto clínico**, quando corresponde a uma alteração com utilidade clínica comprovada para doenças tratáveis ou para as quais existem medidas preventivas e/ou de vigilância eficazes, para o participante ou para os seus descendentes biológicos.

Recomendações CEIC:

Os procedimentos para a gestão de “achados incidentais” pelo promotor e/ou investigador devem incluir, em linhas gerais, para além de um plano de gestão- que tenha em consideração quando e como incorporar as preferências dos participantes, a inclusão de especialistas externos se necessário e procedimentos de acompanhamento dos participantes após comunicação dos “achados incidentais”-, materiais de consentimento escrito, livre e esclarecido, para os participantes. Assim, especificamente:

¹ Estas recomendações destinam-se especificamente à investigação feita durante o estudo, sem prejuízo de se poderem aplicar, na sua generalidade, à investigação futura que possa ser feita em amostras ou dados obtidos dos participantes incluídos no ensaio ou estudo clínico. O Plano de gestão de “achados incidentais”, como descrito nesta recomendação, deverá prever uma ou outra possibilidade.

² Em situações de amostras biológicas ou dados de saúde anonimizados, é impraticável ou impossível contactar o participante da investigação, e por isso impossível a comunicação dos achados incidentais. De acordo com o quadro legal aplicável, entende-se anonimizado por irreversivelmente desidentificado.

1. O promotor (ou o investigador, quando aplicável) deve elaborar um PLANO de GESTÃO de “achados incidentais”³ eticamente apropriado.

1.1. O promotor tem o dever ético de antecipar, na medida do possível, a possibilidade de encontrar um “achado incidental” e estabelecer um plano de gestão e divulgação desta informação aos participantes.

✓ 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 não pressupõe a responsabilidade do promotor sobre os custos associados aos procedimentos clínicos decorrentes da deteção e comunicação destes achados aos participantes.

✓ Esta informação deverá ser incluída no consentimento informado.

1.4. 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.

1.5. O plano de gestão de “achados incidentais” deve incluir uma descrição sobre as responsabilidades do investigador principal (e equipa de investigação) para a comunicação desta informação.

✓ Caberá ao médico-investigador (ou investigador do estudo) comunicar o Plano aos participantes durante o processo de consentimento informado.

1.6. Sempre que, pela natureza dos procedimentos, seja expectável encontrar “achados incidentais”, e estes estejam fora do campo de conhecimento dos investigadores (ou da sua equipa) ou estes não estejam suficientemente familiarizados com os mesmos, deve estar previsto:

1.6.1. Incluir membros na equipa que tenham experiência para lidar com estes “achados incidentais”;

1.6.2. Consulta a uma Comissão de Ética;

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

1.6.3. Consulta a especialistas clínicos qualificados;

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

1.6.4. Envolvimento de outros especialistas no plano de comunicação destes achados aos participantes;

³ De acordo com o entendimento de “achado incidental” previamente especificada neste documento.

- ✓ Por exemplo, a inclusão de um geneticista clínico para a informação de “achados incidentais” genéticos⁴.
 - 1.7. Caberá aos investigadores do estudo comunicar claramente o Plano de Gestão aos participantes no ato e durante o processo de consentimento informado.
 - 1.8. No Plano de gestão de “achados incidentais” e INFORMAÇÃO AOS PARTICIPANTES, devem ser considerados os seguintes aspetos:
 - 1.8.1. Se os participantes preferem saber - ou não saber - sobre estes achados⁵;
 - ✓ Por exemplo, um participante pode preferir conhecer apenas as descobertas clinicamente significativas para si próprio, independentemente de terem ou não impacto sobre a família.
 - 1.8.2. O tipo de resultado a ser comunicado;
 - 1.8.3. A quem e como este vai ser comunicado;
 - ✓ Deverá ser dada especial atenção aos participantes menores⁶ e participantes incapazes ou com capacidade diminuída;
 - ✓ Deve ser contemplada a possibilidade de envolver o médico assistente na gestão de informação (mediante consentimento do participante).
 - 1.9. O Plano de gestão de “achados acidentais” deverá ser submetido à Comissão de Ética e os procedimentos previstos incluídos numa seção independente no Formulário de Consentimento Informado principal⁷.
 - ✓ Aplicável apenas para os novos ensaios clínicos a ser submetidos após entrada em vigor desta recomendação.
- 2. O promotor (ou o investigador, quando aplicável) deve informar os participantes do estudo sobre a possibilidade de “achados incidentais”.**
- O Formulário de consentimento informado deve incluir, para além da informação geral sobre o Plano de gestão dos “achados incidentais”, campos e/ou frases explícito(a)s para que o participante possa dicotomicamente assinalar se concorda ou não, como por exemplo:
- i. ser informado acerca de “achados incidentais” para si próprio;
 - ii. ser informado acerca de “achados incidentais” com impacto para a sua família;
 - iii. que o seu médico assistente possa ser informado acerca de “achados incidentais”;

⁴ De acordo com a Lei 12/2005 de 26 de janeiro.

⁵ Para mais detalhes ver secção 3.

⁶ Para mais detalhes ver secção 5.

⁷ Para mais detalhes ver secção 2.

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 a vontade e decisão dos participantes que optem por não receber estes resultados.
- 3.2. 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 sobre “achado incidental”

O retorno da informação sobre o “achado incidental”, caso o participante o tenha consentido previamente, deve ser feito pelo médico-investigador atendendo à relação privilegiada que tem com o participante doente (ou pelo Investigador Principal nos outros estudos).

- ✓ A comunicação do “achado incidental” deve ser acompanhada de informação básica sobre a natureza da descoberta e orientação do participante sem prejuízo do seu encaminhamento 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 ultrapassam o âmbito desta recomendação. Em causa está o equilíbrio entre o respeito pela autonomia dos pais e a das crianças, bem como o equilíbrio entre os melhores interesses da família e da criança, especialmente no contexto do desenvolvimento da maturidade de diferentes grupos etários e de cada criança em particular.

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

- 5.1. O plano de gestão de “achados incidentais” deve ser transmitido durante o processo de consentimento informado para o estudo clínico aos pais e aos menores, se adequado, tendo em consideração a crescente autonomia da criança face ao tempo de execução do ensaio clínico.
 - ✓ 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.
 - ✓ Idealmente este plano deve permitir a participação de menores com idade superior a 12 anos na definição de escolhas (juntamente com os seus pais).

- 5.2. Deve ser equacionada a possibilidade de ter um plano relativo ao retorno da informação de “achados incidentais” encontrados em crianças durante o estudo, quando estas atinjam a maioridade.
- ✓ Deve prever-se o recurso a uma comissão de ética sempre as implicações do “achado incidental” o justifique, tendo em conta o especial interesse da criança que atinge a maioridade e a sua vontade em saber ou não esta informação.
- 5.3. O retorno da informação de “achados incidentais”, no contexto estrito expresso neste documento, deve ser feito em primeiro lugar aos pais ou representante legal para permitir:
- ✓ que estes esclareçam junto do investigador a natureza desta informação;
 - ✓ a gestão emocional da informação antes de a explicar à criança, em vez de gerir simultaneamente com a criança, este achado;
 - ✓ Abordar junto do investigador a melhor forma de informar a criança;

6. Achados incidentais em EC em participantes com capacidade diminuída

A abordagem dos “achados incidentais” quanto a pessoas com capacidade diminuída levanta questões específicas. A situação de capacidade diminuída pode já estar instalada aquando da inclusão no estudo ou ocorrer no decurso do mesmo, e pode ser reversível ou não. As questões mais desafiantes podem colocar-se quando o participante não tem representante legal (procurador para cuidados de saúde ou acompanhante com legitimidade para tomar decisões de saúde).

Referem-se aqui algumas considerações:

- 6.1. Na altura da inclusão de maior com capacidade diminuída o Plano de Gestão de “achados incidentais” deve ser transmitido durante o processo de consentimento informado para o estudo clínico ao representante legal, e ao participante de acordo com a sua capacidade de compreensão;
- 6.2. O retorno da informação de “achados incidentais”, no contexto estrito expresso neste documento, deve ser feito ao representante legal e ao maior com capacidade diminuída, de acordo com a sua capacidade de compreensão;
- 6.3. Para aqueles, cuja situação de capacidade se altere no decurso do EC, exige-se uma ponderada reflexão quer sobre a comunicação do Plano de Gestão de “achados incidentais” quer sobre o retorno da informação de um “achado incidental”;
- ✓ No caso de existir representante legal, aplicam-se as regras acima descritas;
 - ✓ Inexistindo representante legal, e na situação de capacidade diminuída instalada, deverá caber a decisão de comunicar ou não a informação a quem dela possa beneficiar à Comissão de Ética / Ministério Público;

6.4. Em qualquer circunstância, deve prever-se o recurso a uma comissão de ética sempre que as implicações do “achado incidental” o justifique, tendo em conta o especial interesse do maior que pode recuperar a sua capacidade sendo de apurar a sua vontade em receber ou não a informação.

Conclusão final:

É 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 e utilidade clínica devem ser comunicados ao participante tendo em conta a sua vontade, expressa durante o processo de obtenção de consentimento.

Os procedimentos de comunicação dos “achados incidentais”, apesar de saírem fora do âmbito do estudo clínico, devem ser previamente acautelados pelo promotor e/ou investigador e discutidos com o participante.

Os “achados incidentais” deverão ser confirmados em contexto de prática clínica e os seus resultados interpretados e comunicados em consulta médica individualizada.

No caso dos ensaios clínicos em pediatria, o exercício de autonomia dos pais/representantes legais está sempre referido ao bem maior da criança.

De acordo com os requisitos legais aplicáveis, a CEIC avaliará e decidirá sobre a adequação do plano de gestão de “achados incidentais” e sua comunicação de acordo com as especificidades e exigências de cada ensaio clínico que, em concreto, lhe seja submetido para emissão do competente parecer.

Este documento foi elaborado com base em diversas recomendações sobre esta matéria, mas essencialmente fundamentado pelas recomendações da Sociedade Europeia de Genética Humana (ESHG) e posição do Colégio Americano de Genética Médica e Genómica (ACMG).

Documentos de referência:

Castellanos A., Phimister E.G., Stefánsson K. and Clayton, E.W. Disclosure of Genetic Risk Revealed in a Research Study, N Engl J Med 2020; 382:763-765.

Clayton E.W., McGuire A.L. The legal risks of returning results of genomics research. Genet Med 2012; 14(4):473-477.

European Society of Human Genetics. Genetic testing in asymptomatic minors: Recommendations of the European Society of Human Genetics, Eur J Hum Genet 2009; 17: 720–721.

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., Fletcher B, Parker M, Watkins H *et al.* Stakeholder views on secondary findings in whole-genome and whole-exome sequencing: A systematic review of quantitative and qualitative studies. *Genet Med* 2017; 19 (3): 283-293.

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

Wolf S.M., Britney N.C., Van Ness B. *et al.* Managing incidental findings and research results in genomic research involving biobanks and archived data sets. *Genet Med* 2012; 14(4):361-384.

Documento aprovado em reunião Plenária da CEIC 23 de novembro após
discussão Pública (entre 1 de agosto e 15 de setembro de 2019).
Publicado a 10 de dezembro de 2020. Entrada em vigor, 30 dias após a data de publicação.