

E1/E2: Documento informativo para participação em investigação médica científica

O primeiro ensaio de Guanabenz em Vanishing White Matter

Título oficial: Um estudo para explorar a segurança, tolerabilidade, perfil farmacocinético, e eficácia potencial do Guanabenz em pacientes com Vanishing White Matter manifestada logo na primeira infância (“early-childhood onset” VWM).

Introdução

Caro/a Senhor/a:

Vimos por este meio convidá-lo(a) a participar num estudo medico-científico. A participação é voluntária. A participação requer o seu consentimento por escrito. Recebeu esta carta porque tem uma criança ou é o responsável legal de uma criança com uma doença chamada “Vanishing White Matter” (abreviadamente, “VWM”). Em ambos os casos, referir-nos-emos à criança como “a sua criança”.

Antes de decidir se quer participar neste estudo, ser-lhe-á dada uma explicação acerca do que o estudo implica. Por favor, leia esta informação cuidadosamente e peça explicações ao investigador no caso de ter perguntas. Também poderá pedir informação adicional ao especialista independente mencionado no fim deste documento. É também possível discutir o estudo com o/a seu/sua companheiro/a, amigos ou familiares. Informação adicional sobre participar num estudo pode ser encontrada no panfleto geral sobre investigação médica incluído. (**Anexo A**).

1. Informação geral

Este estudo está a ser executado por Amsterdam University Medical Centers (Amsterdam UMC), location VU University medical center (VUmc), The Netherlands. Location Academic Medical Center (AMC) é um centro participante e o estudo poderá ser também executado lá. Para este estudo, são necessárias 20-30 crianças jovens com VWM de diferentes países do noroeste da Europa (a uma distância razoável de Amesterdão, onde serão feitas as consultas de controlo). Estima-se que participem cerca de 3 crianças dos Países Baixos. O Comité Central para a Investigação envolvendo Seres Humanos (Central Committee on Research involving Human Subjects, CCMO) aprovou este estudo. Informação geral sobre a avaliação da investigação poderá ser encontrado no panfleto geral sobre investigação médica (**Anexo A**).

2. Objetivo do estudo

O objetivo deste estudo é investigar quão seguro e eficaz é o fármaco Guanabenz no tratamento de VWM em crianças jovens. O estudo também avaliará a farmacocinética de Guanabenz (o que o corpo faz ao fármaco) quando administrado a crianças jovens. O Guanabenz ainda não pode ser prescrito por médicos para VWM fora do âmbito deste estudo. O efeito do Guanabenz será investigado neste estudo através da comparação da

progressão da doença em pacientes tratados com Guanabenz, relativamente a pacientes não tratados no passado. No contexto deste estudo, sangue e líquido cefalorraquidiano (fluido que rodeia o cérebro e a medula espinhal) também serão recolhidos, para permitir a pesquisa de biomarcadores (“biomarkers”) em fluidos corporais que sejam adequados para monitorizar a progressão da doença.

3. Contexto/base do estudo

VWM é uma doença cerebral severa que afeta sobretudo crianças jovens. A doença manifesta-se geralmente antes dos 6 anos de idade. As crianças perdem função motora, tornam-se dependentes de cadeira-de-rodas, e frequentemente morrem depois de vários anos. Não há tratamento disponível neste momento.

No Amsterdam UMC, trabalhamos para desenvolver um tratamento. Guanabenz é um medicamento antigo e bem-conhecido que tem sido usado há décadas para o tratamento de hipertensão sanguínea. Foi aprovado pela FDA, a Agência Americana de Medicamentos. Com base no modo de funcionamento do Guanabenz, começámos a considerar que poderia ser benéfico em VWM. Temos ratinhos de laboratório com VWM e tratámo-los com Guanabenz. Os resultados indicam que tratamento a longo prazo e em dose elevada com Guanabenz melhora a VWM nestes ratinhos e conduz a uma melhoria importante da função motora e também da patologia cerebral. Como demonstrámos anteriormente que o mecanismo da doença VWM e o modo de ação de Guanabenz são iguais em ratinho e pacientes, a nossa expectativa é de que o tratamento a longo prazo com doses elevadas de Guanabenz também seja benéfico em pacientes com VWM. Contudo, ratinhos são diferentes de humanos, e o efeito de Guanabenz em humanos com VWM ainda tem que ser investigado.

Como o Guanabenz tem sido usado há anos por adultos para o tratamento de hipertensão sanguínea e provou ser seguro nesta população de pacientes, e a investigação também suporta o uso seguro de Guanabenz em adolescentes com hipertensão sanguínea, queremos tratar crianças com VWM com Guanabenz.

A dose de Guanabenz usada para tratar hipertensão sanguínea é mais baixa do que a dose que usámos para tratar VWM em ratinhos. Em termos de efeitos secundários, não sabemos se as crianças tolerarão a dose de Guanabenz necessária para ter impacto na doença. Visamos usar a dose mais elevada tolerada individualmente por cada criança participante no estudo. O efeito secundário mais importante do Guanabenz é sonolência. Para evitar sonolência diurna, Guanabenz será dado uma vez por dia à noite, antes de dormir. Com base na literatura e nos resultados dos nossos estudos em ratinho, esperamos que 1 miligrama por quilograma por dia seja a dose mínima que poderá ter um efeito benéfico em crianças com VWM, mas uma dose de pelo menos 2 miligramas por quilograma por dia é preferível. Para este estudo, a dose máxima é de 10 miligramas por quilograma por dia. Esta dose mais elevada ainda não foi usada em humanos, mas tratamento prolongado (2 anos) com esta dose elevada não conduziu a toxicidade em roedores. Como este é o primeiro estudo com Guanabenz em crianças jovens e uma dose mais elevada será usada, a segurança de Guanabenz será monitorizada cuidadosamente durante todo o estudo. A

titulação inicial da dose até atingir a dose máxima tolerada terá lugar sob supervisão intensiva, no VUmc ou no AMC em Amesterdão, Países Baixos. Para além disso, todas as consultas de seguimento trimestrais serão no VUmc ou no AMC em Amesterdão ou por video-consulta, como descrito em “Consultas e Exames” no Capítulo 4 abaixo.

Atualmente, não há biomarcadores em fluidos corporais disponíveis para VWM para monitorizar a doença. Um biomarcador em fluido corporal é uma substância que pode ser medida no sangue ou em líquido cefalorraquidiano e indica melhoria ou agravamento da doença. Tais biomarcadores facilitariam grandemente a monitorização da doença e ensaios terapêuticos futuros. Como tal, no contexto deste estudo, sangue e líquido cefalorraquidiano serão recolhidos para permitir a procura de biomarcadores em fluidos corporais adequados para VWM.

4. O que implica a participação no estudo

A participação da sua criança durará 1 a 4 anos, dependendo de quão rapidamente se atingir o número planeado de 20-30 pacientes inscritos.

Seleção

Avaliaremos primeiro se a sua criança poderá participar. O investigador fará um exame físico. O investigador também fará perguntas sobre o historial medico da sua criança. Os critérios de participação no estudo serão analisados para avaliar a adequabilidade da sua criança para o estudo. Um resumo dos critérios de participação no estudo é apresentado no **Anexo B**.

Tratamento

Trataremos a sua criança com Guanabenz por 1 a 4 anos. De modo a evitar efeitos secundários, começaremos com uma dose baixa (0.5 miligramas por quilograma de peso corporal) e aumentaremos a dose lentamente até atingir a dose máxima tolerada. Enquanto existirem efeitos secundários significativos, você e a sua criança ficarão na casa Ronald McDonald ao lado do VUmc ou do AMC em Amesterdão, para que possamos ver a sua criança frequentemente e controlar a sua pressão sanguínea e frequência cardíaca. Quando a dose máxima tolerada for atingida e não existirem efeitos secundários, você e a sua criança poderão ir para casa.

Consultas e exames

A primeira consulta do estudo demorará 3 a 5 semanas aproximadamente. Você e a sua criança ficarão alojados na casa Ronald McDonald ao lado do VUmc ou do AMC em Amesterdão. Irão realizar-se:

- procedimentos de seleção
- Ressonância magnética cerebral de controlo (“baseline”) sob anestesia ligeira
- sangue será colhido repetidamente através da linha de infusão do anestético para investigar como o corpo lida com o Guanabenz (‘farmacocinética’)
- sangue será colhido durante anestesia para testes laboratoriais de segurança de rotina
- sangue e líquido cefalorraquidiano (através de punção lombar) serão obtidos durante a anestesia para estudos de biomarcadores

- preenchimento de questionários de qualidade de vida e de incapacidade, e avaliação de desempenho motor e cognitivo
- titulação da dose de Guanabenz sob supervisão intensiva

Este estudo requer que a sua criança visite o VUmc ou o AMC em Amesterdão a cada 3 meses. Cada consulta demorará entre 2 a 3 horas. Irão realizar-se:

- exame físico e neurológico
- medição da temperatura corporal, pressão sanguínea e frequência cardíaca
- teste de caminhada de 10 passos
- amostra de sangue por punção de dedo para gotas de sangue em papel de filtro. Este teste é para controlar se o Guanabenz é bem absorvido na circulação sanguínea. Durante a primeira consulta de seguimento aos 3 meses, sangue será colhido sem anestesia de uma veia para verificar efeitos secundários.

Se viajar para Amesterdão se revelar demasiado arriscado ou impossível devido à pandemia COVID-19, as consultas de controlo trimestrais poderão ser substituídas por video-consultas, que permitirão a avaliação da condição geral física e neurológica da sua criança e do teste de caminhada de 10 passos. Pedir-lhe-emos então que peça ao seu médico de família ou pediatra que meça a temperatura corporal, pressão sanguínea e frequência cardíaca. A gota de sangue poderá ser obtida por si em casa, ou pelo seu médico de família ou pediatra. Se recolher a gota de sangue por si próprio/a, providenciaremos instruções, também em papel. Pedir-lhe-emos para nos enviar a gota de sangue seco num envelope de retorno. Apenas a primeira consulta de seguimento/controlo trimestral não poderá ser substituída por uma video-consulta, devido à recolha de sangue venoso para teste laboratorial de rotina durante essa visita.

Uma vez por ano, a sua criança será examinada extensivamente. Essa visita durará 3 dias. Você e a sua criança ficarão alojados na casa Ronald McDonald ao lado do VUmc ou do AMC em Amesterdão. Irão realizar-se:

- exame físico e neurológico
- medição da temperatura corporal, pressão sanguínea e frequência cardíaca
- teste de caminhada de 10 passos
- preenchimento de questionários de qualidade de vida e de incapacidade, e avaliação de desempenho motor e cognitivo
- Ressonância magnética cerebral sob anestesia ligeira
- sangue será colhido repetidamente através da linha de infusão do anestético para investigar como o corpo lida com Guanabenz ('farmacocinética')
- sangue será colhido durante anestesia para verificar se há efeitos secundários
- sangue e líquido cefalorraquidiano (através de punção lombar) serão obtidos durante a anestesia para estudos de biomarcadores

Estas consultas anuais **não poderão** ser substituídas por video-consultas e terão que ocorrer em Amesterdão.

Ser-lhe-á pedido que mantenha um diário do paciente durante o estudo, no qual terá que documentar informação sobre a capacidade da sua criança em levantar-se e andar, a

ocorrência de efeitos secundários, a ocorrência de doenças, e o uso de outras medicações durante o estudo.

O **Anexo C** descreve quais os procedimentos que ocorrerão durante cada consulta. O **Anexo D** fornece informação sobre a ressonância magnética sob anestesia.

Para além do tratamento padrão

Em geral, a sua criança poderá visitar o/a seu/sua médico/a para seguimento de VWM a cada 6 ou 12 meses. As visitas agendadas no estudo substituirão estas consultas parcialmente, e parte delas serão adicionais. No VUmc e no AMC, faz parte do tratamento padrão de VWM o preenchimento de questionários de qualidade de vida e de incapacidade e uma ressonância magnética anual sob anestesia. As punções digitais a cada 3 meses e a colheita de sangue na primeira consulta de seguimento serão adicionais. Para além disso, a recolha anual de sangue e líquido cefalorraquidiano (o último através de punção lombar) durante a anestesia da ressonância magnética, e a avaliação de desempenho motor e cognitivo, são extra. Manter um diário também é adicional.

5. O que é esperado de si

De modo a levar a cabo este estudo adequadamente e para a segurança da sua criança, é importante que siga as instruções do estudo. As instruções do estudo requerem que:

- dê Guanabenz à sua criança uma vez, diariamente, à noite ao deitar, durante todo o estudo (as únicas exceções são os dias antes e o da ressonância magnética durante a consulta em Amesterdão; nesses dias siga as instruções do pessoal envolvido no estudo).
- não pare abruptamente com o Guanabenz, pois poderão ocorrer efeitos secundários que não ocorreriam se a sua criança parasse lentamente com o Guanabenz.
- Não participe com a sua criança noutra estudo medico-científico.
- Mantenha as marcações de consultas ou video-consultas.
- Traga consigo para Amesterdão todas as embalagens de Guanabenz vazias ou não usadas.
- Se a consulta for substituída por uma video-consulta, envie todas as embalagens de Guanabenz vazias e não usadas, assim como a gota de sangue seco, para Amesterdão.
- Garanta que a sua criança tem consigo o cartão de participante no estudo (**Anexo E**). Este cartão informa que a sua criança está a participar neste estudo. Também informa quem contactar em caso de emergência. Mostre este cartão se visitar algum médico.
- Tome as medidas adequadas para cuidados médicos locais da sua criança ao domicílio. Informaremos todos os médicos relevantes da sua criança (médico de família, pediatra, neurologista ou outro) acerca da participação da sua criança neste estudo. Estamos disponíveis para consulta a qualquer momento através do neurologista pediátrico de serviço pelo Amsterdam UMC.

É importante que contacte o investigador:

- Antes que a sua criança comece a tomar outros medicamentos, mesmo que sejam homeopáticas ou remédios naturais, vitaminas e/ou medicamentos de venda livre.
- Se a sua criança der entrada num hospital ou for tratada num.
- Se a sua criança desenvolver problemas de saúde subitamente.
- Se já não deseja participar no estudo
- Se mudar os seus dados de contacto.

6. Efeitos secundários possíveis e outros desconfortos

Medicação do estudo

O uso do Guanabenz acarreta várias incertezas. A evidência de que o Guanabenz tem um efeito benéfico em VWM vem de estudos em ratinho, que poderão não ser replicados em pacientes humanos. É provável que uma dose mais elevada de Guanabenz seja necessária para ter impacto em VWM e é incerto se tal dose é tolerada por crianças com VWM. Como os efeitos secundários do Guanabenz passam, começamos com uma dose baixa e aumentamo-la progressivamente.

É importante aperceber-se de que provavelmente os efeitos secundários do Guanabenz manifestar-se-ão rapidamente, enquanto que os potenciais efeitos benéficos poderão demorar meses antes de se notarem, ou revelarem-se apenas pela ausência de declínio progressivo, dificultando a tomada de decisão de continuar ou parar de participar no estudo.

É essencial que saiba quais poderão ser os possíveis efeitos secundários do Guanabenz. Os efeitos secundários que se seguem foram comuns em adolescents tratados com Guanabenz para hipertensão (em 1 de 10 adolescentes ou mais):

- sonolência
- dor de cabeça
- boca seca

Guanabenz é um medicamento anti-hipertensivo, e tensão sanguínea diminuída poderá causar uma sensação de fraqueza ou tonturas. Estes foram observados algumas vezes em adultos, mas não em crianças.

Guanabenz também poderá ter efeitos secundários até agora desconhecidos.

É a nossa expectativa de que os efeitos secundários sejam mais comuns neste estudo do que no tratamento de hipertensão, uma vez que a dose de Guanabenz é mais elevada.

Deverá contactar o investigador imediatamente se a sua criança desenvolver efeitos secundários incómodos, ou em caso de suspeita ou dúvida acerca dos efeitos secundários de Guanabenz.

Certifique-se de que a sua criança não pára abruptamente com o Guanabenz; poderão ocorrer efeitos secundários que de outro modo não ocorreriam se a sua criança parasse lentamente (ex., hipertensão). Se o tratamento com Guanabenz tiver que parar, tal acontecerá em 4 passos de 2 semanas em que a pressão sanguínea e a frequência cardíaca serão controladas duas vezes ao dia. Em caso de aumento de pressão sanguínea significativo, a descontinuação do Guanabenz será abrandada.

Procedimentos

A colheita de sangue poderá ser dolorosa ou causar algum hematoma. Recolheremos aproximadamente 45 mililitros de sangue da sua criança no primeiro ano do estudo, e aproximadamente 21 mililitros em cada ano consecutivo. Se necessário, 21 mililitros adicionais serão recolhidos na última visita. Estas quantidades não causam quaisquer problemas em crianças.

A colheita de sangue da linha endovenosa e do líquido cefalorraquidiano por punção lombar durante a anestesia não causam dor ou ansiedade. Algumas crianças sentem dores de cabeça e náusea nos dias a seguir à punção lombar, que serão tratados com repouso e, se necessário, analgésicos e anti-eméticos.

A ressonância magnética não causa efeitos secundários.

A anestesia acarreta risco reduzido, tal como problemas de respiração e reação alérgica ao anestético. Para minimizar este risco, tentaremos usar anestesia ligeira, para que a sua criança respire espontaneamente com uma máscara laríngea mas sem intubação.

Usamos Propofol (não Sevoflurano) como anestésico, pois o Sevoflurano ativa a resposta celular ao stress, enquanto que o Propofol inibe essa resposta. Em VWM, o defeito de base é na resposta celular ao stress e situações que ativem esta resposta poderão piorar a VWM. Como tal, o Propofol é mais seguro em pacientes com VWM.

O anestésico (Propofol) poderá causar efeitos secundários.

- Os seguintes efeitos secundários ocorrem frequentemente (1 em cada 10 pessoas ou mais) durante a anestesia:
 - uma sensação de dor no local da injeção (enquanto a injeção está a ser dada, antes de adormecer)
 - pressão sanguínea baixa
 - alterações no padrão respiratório
 - batimento cardíaco lento
- Os seguintes efeitos secundários ocorrem frequentemente (1 em cada 10 pessoas ou mais) a seguir à anestesia (aquando do acordar ou a seguir):
 - náusea, vómitos
 - dor de cabeça

Estes efeitos secundários serão monitorizados e tratados se necessário.

7. Vantagens e desvantagens possíveis

É importante que pese adequadamente os possíveis benefícios e desvantagens antes de decidir participar. A participação poderá ter consequências para a sua qualidade de vida e a da sua criança. Abaixo mencionamos pontos a considerar.

Primeiro, não há tratamento disponível actualmente para a doença. VWM é uma doença séria, que conduz a incapacidade progressiva e possivelmente morte. Um benefício importante deste estudo é que seja uma primeira contribuição para conhecimentos no desenvolvimento de terapêuticas para esta doença.

Acima, no capítulo 3, explicamos que o Guanabenz poderá melhorar a VWM e fazer com que a sua criança fique menos severamente incapacitada com o tratamento com Guanabenz do que ficaria sem, mas também enfatizamos que não sabemos isto com certeza. As indicações disponíveis para um efeito benéfico de Guanabenz vêm de estudos em ratinho, e ratinhos são diferentes de humanos. O efeito de Guanabenz em pacientes com VWM ainda tem que ser determinado. Este é o objetivo deste estudo.

A gravidade da VWM está associada a riscos consideráveis, e estes riscos não desaparecem simplesmente com o tratamento com Guanabenz. A doença da sua criança pode piorar a qualquer momento durante o estudo, mesmo com Guanabenz. Declínio/deterioração do estado de saúde e morte são parte de VWM. Não sabemos se Guanabenz pode evitar isto. Se ocorrer deterioração/declínio, gostaríamos de ser informados imediatamente. Deste modo, pedimos-lhe que siga as precauções “standard” (de rotina) que ajudam a evitar deteriorações rápidas (veja **Anexo F**).

A participação no estudo poderá ter as seguintes desvantagens:

- possíveis efeitos secundários de Guanabenz
- possível desconforto durante as examinações no estudo
- possível desconforto ao viajar para Amesterdão

A participação no estudo também implica:

- tempo adicional
- instruções que tem de seguir

Todos estes aspetos estão descritos acima, nos pontos 4, 5 e 6.

8. Resistência da sua criança

A sua criança poderá resistir (recusar-se a cooperar) durante o estudo. O investigador terá então que parar o estudo imediatamente. É difícil descrever exatamente o que consideramos resistência. Antes do início do estudo ser-lhe-á dada uma explicação sobre o que é considerado resistência; tal será documentado nos ficheiros médicos/ da investigação. O investigador seguirá o Código de Conduta sobre resistência de menores.

9. Se não quer participar ou quer parar de participar no estudo

Cabe a si decidir se participa ou não no estudo. A participação é voluntária.

Se não quer participar, a sua criança será tratada como habitual para VWM.

Se participar no estudo, poderá sempre mudar de opinião e decidir parar, a qualquer momento durante o estudo. A sua criança será então tratada como habitual para VWM. Não tem que justificar por que está a parar, mas terá que dizer ao investigador imediatamente. Os dados recolhidos até então serão ainda usados no estudo. Se desejar, os fluidos corporais recolhidos poderão ser destruídos.

Se surgir alguma informação nova sobre o estudo de importância para si, o investigador informá-lo/a-á. Ser-lhe-á então perguntado se quer continuar a participar.

10. Fim do estudo

A sua participação no estudo parará quando:

- tiver completado todas as visitas de acordo com o **Anexo C**.
- escolher parar.
- final do estudo tiver sido atingido.
- investigador considerar que é melhor para a sua criança parar.
- VUmc (o patrocinador do estudo), o governo ou o CCMO decidirem parar o estudo.

O estudo será concluído quando todos os participantes tiverem completado o estudo.

A medicação que a sua criança usou durante o estudo estará disponível quando o estudo terminar. O investigador discutirá consigo as opções para continuação dos cuidados médicos.

Após processar os dados, o investigador informá-lo/a-á acerca dos resultados mais importantes do estudo. Tal acontecerá cerca de 1 a 3 anos depois da participação da sua criança.

11. Uso e armazenamento de dados e fluidos corporais da sua criança

Os dados pessoais e fluidos corporais da sua criança (sangue e líquido cefalorraquidiano) serão recolhidos, usados e armazenados para este estudo. Isto diz respeito a dados tais como o nome da sua criança, morada, data de nascimento e dados sobre a sua saúde. A recolha, uso e armazenamento dos dados e fluidos corporais da sua criança são necessários para responder às questões deste estudo e para publicar os resultados. Pedimos a sua permissão para o uso e armazenamento dos dados e fluidos corporais da sua criança.

Os seus dados pessoais e os da sua criança, tais como nome, morada e detalhes de contacto, serão fornecidos à Ronald McDonald house. Pedimos a sua permissão para tal.

Confidencialidade dos dados e fluidos corporais da sua criança

A fim de proteger a privacidade da sua criança, será atribuído um código aos seus dados e fluidos corporais. O nome da sua criança e outra informação que possa identificá-la diretamente será omitido. Só com a chave de encriptação poderão os dados ser associados de novo com a sua criança. A chave de encriptação permanece armazenada em segurança no instituto de investigação local. Os dados e fluidos corporais só serão marcados com o código, não com o nome da sua criança ou quaisquer outros dados com os quais ela possa ser identificada. Os dados não podem ser associados à sua criança em relatórios e publicações sobre o estudo.

Acesso aos dados da sua criança para fins de verificação

Algumas pessoas podem aceder a todos os dados da sua criança no local da investigação. Tal inclui também os dados não codificados. Tal é necessário para poder verificar se o estudo está a ser bem conduzido e de modo fidedigno. As pessoas que têm acesso aos dados da sua criança para verificação são: a comissão que monitoriza a segurança do estudo, um monitor que trabalha para o promotor do estudo (VUmc) ou que foi contratado

pelo promotor, e as autoridades de supervisão nacionais e internacionais, por exemplo, o *Healthcare and Youth Inspectorate* (departamento de Inspeção de Saúde e da Juventude). Eles manterão os dados da sua criança confidenciais. Pedimos-lhe que lhes consinta o acesso.

Período de retenção dos dados e fluidos corporais da sua criança

Os dados da sua criança recolhidos durante o estudo têm que ser mantidos por um período mínimo de 25 anos no VUmc.

Os fluidos corporais da sua criança serão armazenados durante o período do estudo, de modo a poder fazer as análises relacionadas com o estudo.

Armazenamento e uso de dados e fluidos corporais para outras investigações

A VWM é uma doença muito rara; dados de pacientes e material são escassos. Os dados da sua criança e as amostras de fluidos corporais também poderão ser relevantes para investigação científica futura, realizada por nós ou outros no campo de VWM ou outras leucodistrofias. Deste modo, pedimos a sua permissão para partilhar os fluidos corporais da sua criança com outros investigadores ou Organizações de Investigação Clínica (“Clinical Research Organizations”, CROs), para estudos sobre VWM ou outras leucodistrofias. Poderemos pedir a uma CRO para gerir/administrar, sob nosso controlo, as amostras de fluidos corporais e assim assegurar que estudos de outros investigadores ou empresas no tópico de VWM ou outras leucodistrofias sejam coordenados e executados. Deste modo, investigação pode ser facilitada e acelerada, connosco mantendo o controlo sobre os fluidos corporais que nos foram confiados. Para este fim, gostaríamos de armazenar os dados e fluidos corporais da sua criança durante 50 anos. Poderá indicar no termo de consentimento se concorda ou não. Se não concordar, poderá ainda participar neste estudo.

Informação sobre resultados inesperados

Durante este estudo, algo de importante para si, mas não para o estudo, poderá ser descoberto por acaso. Se for importante para a saúde da sua criança, será informado pelo investigador. Então poderá discutir com o seu médico ou especialista como proceder. Também consentirá neste ponto.

Retirar o consentimento

Poderá retirar o consentimento que deu para o uso dos dados pessoais da sua criança a qualquer momento. Isto é aplicável a este estudo. Os dados recolhidos até ao momento em que retira o seu consentimento ainda serão usados no estudo. Os fluidos corporais da sua criança serão destruídos uma vez retirado o seu consentimento. Caso já tenham sido feitas análises com esses fluidos corporais, esses dados ainda serão usados.

Informação extra sobre os seus direitos quando os dados são processados

No que diz respeito a informação geral sobre os direitos da sua criança aquando do processamento dos seus dados pessoais, poderá consultar a página da internet da Autoridade de Proteção de dados dos Países Baixos (Dutch Data Protection Authority) ou a página da internet do VUmc (<https://www.vumc.nl/privacy-en-cookies.htm>).

Caso tenha questões acerca dos direitos da sua criança, por favor contacte o responsável pelo processamento dos dados pessoais da sua criança. Neste estudo, o responsável é o VUmc. Para detalhes de contacto, consulte o **Anexo G**.

Caso tenha questões ou queixas sobre o processamento dos dados pessoais da sua criança, aconselhamos que contacte primeiro o local de investigação. Também poderá contactar o responsável pela proteção de dados (Data Protection Officer) do VUmc (consulte o **Anexo G** para detalhes de contacto) ou a Autoridade de Proteção de dados dos Países Baixos .

Registo do estudo

Informação sobre este estudo está incluída numa lista de estudos medico-científicos, nomeadamente: www.trialregister.nl/. Não contém nenhuma informação que possa ser associada à sua criança. Após o estudo, um resumo dos resultados deste estudo poderá constar na página da internet. Este estudo tem o número NTR7482.

12. Seguro de participante no estudo

Um seguro de saúde foi feito para todos os participantes do estudo. Este seguro cobre danos causados pelo estudo, embora não todos. O **Anexo H** contém mais informação sobre este Seguro e as exclusões. Também o informa sobre a quem reportar os danos.

É importante que saiba que a própria VWM pode causar deterioração e morte, independentemente do estudo. Se a sua criança demonstrar agravamento relacionado com a VWM, as despesas terão que ser cobertas pelo seguro de saúde da sua criança. Antes de entrar no estudo, precisaremos de provas de que o seguro de saúde da sua criança é adequado. No **Anexo F** está descrito o que pode fazer para evitar tais deteriorações.

13. Se a minha criança participar, serão o meu médico de família e/ou especialista e/ou farmacêutico informados?

Enviaremos uma carta ou email ao médico de família, especialista e farmacêutico da sua criança, para os informar que ela está a participar no estudo. Tal é para assegurar a segurança da sua criança. Se não concordar, a sua criança não poderá participar no estudo. Se necessário, contactaremos o medico de família e/ou o especialista, por exemplo acerca do historial médico da sua criança e medicamentos que ela usa.

14. Não há compensação pela participação

O Guanabenz, os testes adicionais e as consultas adicionais relativas a este estudo não implicarão custos para si. Não será pago pela participação da sua criança neste estudo.

Custos adicionais com as deslocações, seguro de viagem e estadia na Ronald McDonald house serão totalmente reembolsados.

15. Questões adicionais?

Se tiver alguma questão, por favor contacte a equipa do estudo. Caso queira conselho independente sobre a participação neste estudo, poderá contactar o Dr. M. Finken. O Dr. Finken conhece o estudo mas não está envolvido nele.

Caso tenha queixas sobre este estudo, poderá discuti-las com o investigador ou o especialista. Se preferir não o fazer, poderá contactar a comissão de reclamações do VUmc. Todos os detalhes relevantes encontram-se no **Anexo G**, Detalhes de Contato.

16. Assinar o termo de consentimento

Quando tiver tido tempo suficiente para refletir, ser-lhe-á perguntado para decidir se quer que a sua criança participe neste estudo. Se der a sua permissão, pedir-lhe-emos que o confirme por escrito, no termo de consentimento anexado (**Anexo I**). Com a sua permissão por escrito, indica que compreendeu a informação e consente que a sua criança participe no estudo. Receberá, assim como o investigador, uma cópia assinada do termo de consentimento.

Agradecemos a sua atenção.

17. Anexos a este documento informativo

- A. Panfleto sobre investigação médica científica- Informação geral para participantes do estudo (Março 2017)*
- B. Critérios de participação no estudo
- C. Sumário/ descrição dos procedimentos do estudo
- D. Informação sobre ressonância magnética sob anestesia
- E. Cartão de paciente
- F. Diretrizes para evitar deteriorações rápidas em VWM
- G. Detalhes de contato
- H. Informação sobre o seguro
- I. Termo de consentimento informado para pais ou responsáveis legais

* Para ser fornecido independentemente, com este texto informativo.

Anexo B. Critérios de participação no estudo

Para ser considerada elegível para participar no estudo, a sua criança terá que cumprir **todos** os critérios que se seguem:

1. VMW confirmada geneticamente.
2. Alterações cerebrais em Ressonância magnética consistentes com VWM.
3. Duração máxima da doença de 8 anos no momento de entrada no estudo.
4. Ter apresentado sintomas clínicos de VWM antes dos 6 anos de idade.
5. Ser capaz de se levantar e dar pelo menos 10 passos com ou sem o apoio de uma mão.
6. Residir a uma distância razoável de Amesterdão, Países Baixos.

Se **qualquer** dos critérios seguintes se verificar, a sua criança **não pode** participar no estudo:

1. A sua criança não tem sintomas clínicos.
2. A sua criança sofre de outra doença genética.
3. A sua criança sofre de outra doença grave (ex.: doença cardíaca, hepática ou renal).
4. A sua criança está a participar noutro estudo médico-científico.
5. Você e a sua criança não podem ou não querem deslocar-se a Amesterdão, Países Baixos, como exigido pelo estudo.
6. A sua criança não pode fazer ressonância magnética devido a implantes contendo metais, tais como implante coclear, neuro-estimulador ou marcapasso (pacemaker).
7. Vivem uma situação familiar que não pode garantir o cumprimento do tratamento do estudo ou os procedimentos de seguimento.
8. A sua criança tem alergia ou hipersensibilidade ao tratamento do estudo.

Anexo C. Sumário/ descrição dos procedimentos do estudo

Consulta número (Mês)	Consultas agendadas no VUmc ou AMC em Amesterdão																	Última consulta do estudo **	
	Primeiro ano do estudo					Segundo ano do estudo				Terceiro ano do estudo*				Quarto ano do estudo*					
	1 (0)	2 (3)	3 (6)	4 (9)	5 (12)	6 (15)	7 (18)	8 (21)	9 (24)	10 (27)	11 (30)	12 (33)	13 (36)	14 (39)	15 (42)	16 (45)	17 (48)		
Consulta pode ser substituída por video-consulta.	não	não	sim	sim	não	sim	sim	sim	não	sim	sim	sim	não	sim	sim	sim	não	não	
Procedimentos de seleção (screening)	●																		
Dose do estudo atingida	●																		
Exame físico/neurológico, incl. altura e peso		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
Capacidade de caminhar (teste de caminhada de 10 passos)		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
Imagiologia cerebral (Ressonância Magnética)	●				●				●				●				●	● ***	
Questionários e testes motores e cognitivos	●				●				●				●				●	● ***	
Revisão do diário do paciente e instruções	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
Amostra de sangue:																			
- De uma veia ****	●	●			●				●				●				●	● ***	
- Por punção do dedo	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	● ***
Medição da temperatura corporal, pressão sanguínea e frequência cardíaca	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
Biomarcadores (amostra de sangue e líquido cefalorraquidiano)	●				●				●				●				●	● ***	

* Neste momento desconhece-se quão rapidamente se atingirá o número planeado de 20-30 pacientes a incluir no estudo, e portanto também se desconhece durante quantos anos o estudo decorrerá.

** A última consulta do estudo ocorrerá quando o estudo acabar.

*** Esta avaliação só ocorrerá se a ressonância magnética anterior tiver sido executada há pelo menos 6 meses.

**** Todas as amostras de sangue venoso, exceto durante a Consulta 2, serão colhidas através da linha de infusão do anestésico da ressonância magnética.

Anexo D. Informação sobre ressonância magnética sob anestesia

Ressonância magnética (RM), ou *nuclear spin tomography*, é um método que permite ver o que acontece dentro do corpo. O radiologista pode usar a RM para ver o que está a acontecer no corpo sem precisar de cirurgia e sem usar raios-X. RM fornece informação que não pode ser obtida de outro modo. A investigação é indolor e não há efeitos secundários.

Como funciona a RM?

A RM usa campos magnéticos e ondas de rádio. Durante o exame, a sua criança é colocada num campo magnético. Os átomos de hidrogénio no corpo são alinhados neste campo, e por isso reagem aos sinais de rádio do sistema da RM. Os átomos de hidrogénio tornam-se eles próprios pequenos transmissores, cujos sinais podem ser novamente recolhidos, organizados e convertidos através de um computador numa imagem das partes do corpo examinadas.

Preparação

O investigador dir-lhe-á onde e a que horas a sua criança terá que estar presente. Ela deverá estar em jejum. Instruções serão dadas pelo anestesiolologista que viu a sua criança. Após a RM, a sua criança será levada para a sala de recuperação. Assim que a sua criança estiver bem acordada, e quando todas as outras avaliações do estudo tiverem sido completadas, poderão ir para casa.

Dieta

Em geral, a sua criança não precisa de seguir uma dieta ou diretrizes especiais para um exame de RM. Uma exceção é a RM sob anestesia, para a qual é necessário estar em jejum.

Regras

Como a investigação de RM é perturbada por objetos de metal, estes não podem entrar na área do exame. Não é permitido usar roupa com botões de metal, fivelas e botões de pressão. Maquilhagem de olhos deverá ser removida, pois também contém metais.

Os itens seguintes não podem entrar o espaço magnético:

- jóias/ bijuteria
- relógio
- aparelhos auditivos
- moedas
- cartões de crédito (contêm código magnético)
- outros objetos de metal

O exame de RM

O exame de RM decorre num compartimento que é isolado de ondas de rádio do exterior. A sua criança estará deitada numa mesa de examinação que é deslizada para dentro do centro magnético do aparelho durante o exame. O exame não é doloroso. O ruído alto e

monótono é devido às trocas entre bobinas de radio-frequência. Estes sons são normais num exame de RM. O exame demora cerca de uma hora.

Cuidados pós-exame

No fim da RM, a sua criança é levada para uma sala de recuperação e é-lhe permitido que acorde. Pode estar presente na sala de recuperação com ela. Após permissão do investigador, e assim que todas as outras avaliações do estudo tenham sido completadas, podem ir para casa.

Questões

Se tiver questões, por favor contacte o investigador ou a clínica ambulatória pediátrica.

Departamento pediátrico ambulatório

Receção L

Número de telefone +31 (0)20 444 0872, para questões de enfermagem entre as 9.00-10.00 e as 15.00-16.00 horas

Número de telefone +31 (0)20 566 7508, +31 (0)20 444 1130, ou +31 (0)20 566 9111 para outras questões

Anexo E. Cartão de paciente

Nome do Paciente

Data de nascimento

Este paciente está a participar num estudo clínico de tratamento de Vanishing White Matter (VWM), uma doença rara que atinge a substância branca do cérebro.

Identificação do Protocolo: VWM1

Medicação do estudo: Guanabenz.

As seguintes medicações não devem ser tomadas durante este estudo: medicações anti-hipertensivas.

Em caso de emergência, por favor contacte os investigadores:

- Dr. Renate Verbeek, neurologista pediátrica, tel.: +31 (0)20 5669111 / 5667508, treatVWM@amsterdamumc.nl
- Drs. Marije Voermans, coordenadora do estudo, tel.: + 31 (0)20 5669111 / 5667508, m.m.voermans@amsterdamumc.nl
- Prof. dr. Marjo S. van der Knaap, neurologista pediátrica, tel.: +31 (0)20 5669111 / 5667508, ms.vanderknaap@amsterdamumc.nl
- Dr. Nicole I. Wolf, neurologista pediátrica, tel.: +31 (0)20 5669111 / 5667508, n.wolf@amsterdamumc.nl
- Neurologista pediátrico de chamada: +31 (0)20 5669111

Anexo F. Diretrizes para evitar deteriorações rápidas em VWM

Deteriorações súbitas têm um impacto negativo na progressão da doença VWM. O fator desencadeador mais importante é uma infecção febril (infecções associadas a elevada temperatura corporal ou febre). Alguns exemplos são constipações, pneumonia, gripe, infecções urinárias. Traumatismos cranianos ligeiros, tais como bater com a cabeça e uma queda, também poderão provocar deteriorações rápidas.

É importante evitar deteriorações rápidas o máximo possível.

1. Infecções têm que ser evitadas ao máximo.
 - a. Contacto próximo com outras crianças doentes deve ser evitado. Esta medida deve ser implementada de modo moderado, porque pacientes com VWM deverão ir à escola tanto quanto possível e não ficar socialmente isolados.
 - b. A sua criança deverá tomar todas as vacinas, incluindo a da gripe. Desde o momento da vacinação até vários dias depois, deverá tomar antipiréticos para evitar febre. Antipiréticos são medicações usadas para baixar a temperatura corporal quando ocorre febre. Alguns exemplos são paracetamol e ibuprofeno.
 - c. Alguns pacientes VWM têm infecções respiratórias frequentes durante o inverno. Caso seja este o caso da sua criança, é aconselhável tomar antibióticos em dose baixa de manutenção desde o outono até à primavera. Pacientes frágeis deverão tomar antibióticos de manutenção todo o ano.
2. Infecções deverão ser tratadas com antibióticos. Contacte o seu médico de família imediatamente assim que a sua criança desenvolva sintomas de infecção (ex: constipação, pneumonia, gripe, infecção urinária).
3. É melhor manter a temperatura corporal da sua criança abaixo dos 38 ou 38.5 graus Celsius. Antipiréticos (ex.: paracetamol e ibuprofeno) deverão ser usados para prevenir ou tratar a febre. Em caso de dúvida, por favor contacte o seu médico de família ou o investigador.
4. Traumas ligeiros em atividades diárias são difíceis de evitar. É aconselhável usar um capacete durante atividades ao ar livre e desportos. Desportos de contacto têm que ser evitados.
5. Procedimentos cirúrgicos principais são muito “stressantes” para o corpo e deverão ser evitados.

Anexo G: Detalhes de contato

Investigador principal:	Prof. Dr. M.S. van der Knaap, neurologista pediátrica; Amsterdam UMC T: +31 (0)20 4441130 ou +31 (0)20 5667508 E: ms.vanderknaap@amsterdamumc.nl
Investigador Coordenador:	Dr. N.I. Wolf, neurologista pediátrica; Amsterdam UMC T: +31 (0)20 4441130 ou +31 (0)20 5667508 E: n.wolf@amsterdamumc.nl
Investigador que executa o estudo:	Dr. R.J. Verbeek, neurologista pediátrica; Amsterdam UMC T: +31 (0)20 4441130 ou +31 (0)20 5667508 E: r.verbeek1@amsterdamumc.nl
Coordenador do estudo (clínico):	Drs. M.M.C. Voermans, Amsterdam UMC T: +31 (0)20 5667508 E: m.m.voermans@amsterdamumc.nl
Especialista Independente:	Dr. M. Finken, endocrinologista pediátrico; VUmc T: +31 (0)20 4441130 E: m.finken@amsterdamumc.nl
Neurologista pediátrico de chamada Amsterdam UMC	T: +31 (0)20 5669111
Comissão de reclamações:	Servicecentrum Patiënt & Zorgverlener; VUmc T: +31 (0)20 4440700 / 4443555 E: zorgsupport@vumc.nl
Responsável pela proteção de dados (Data Protection Officer):	Dr. M. Paardekooper; VUmc T: +31 (0)20 4441717 E: michel.paardekooper@amsterdamumc.nl www.vumc.nl/privacy-en-cookies.htm

Anexo H: Informação sobre o seguro médico VUmc

Um seguro médico para todos os participantes deste estudo foi adquirido pelo patrocinador, VUmc. O seguro cobre danos devidos à participação no estudo. Tal é aplicável a danos manifestados durante o estudo ou dentro de 4 anos após o fim da participação da sua criança no estudo. Terá que notificar a companhia de seguros sobre os danos dentro desses 4 anos.

O Seguro não cobre todos os danos. Os não cobertos estão nomeados no fim deste texto. Tudo isto está estabelecido no Decreto de seguro obrigatório de investigação médica (seres humanos) Pode encontrar este decreto na página da internet do Comité Central para a Investigação envolvendo Seres Humanos www.ccmo.nl (procure em “Library”, seguido de “Legislation and regulations”).

Em caso de danos, por favor contacte a companhia de seguros diretamente.

Companhia de seguros:	Centramed
Nome:	Onderlinge Waarborgmaatschappij Centramed B.A.
Morada:	Maria Montessorilaan 9, 2719 DB Zoetermeer, The Netherlands
Número de telefone:	+31 (0)70 301 70 70
E-mail:	info@centramed.nl
Número da apólice:	624.529.204

Este Seguro tem um valor máximo até €650,000 por participante do estudo e €5,000,000 para o estudo completo e €7,500,000 anualmente, para todos os estudos do mesmo patrocinador.

A apólice do Seguro **não** cobre os seguintes danos:

- dano como resultado de um risco sobre o qual foi informado nos documentos informativos escritos. Tal não se aplica se o risco ocorre de modo mais severo que o imaginado, ou se o risco era pouco provável de acontecer;
- dano à saúde da sua criança que também teria ocorrido se não tivesse participado no estudo;
- dano decorrente de não seguir as instruções, ou não totalmente;
- dano a descendentes como resultado de um efeito negativo do estudo em si ou nos seus descendentes;
- dano resultante de um método de tratamento já existente

Anexo I. Termo de consentimento informado para pais ou responsáveis legais

O primeiro ensaio de Guanabenz em Vanishing White Matter

Foi-me perguntado se consinto que a minha criança participe neste estudo médico-científico:

Nome do participante do estudo (criança):

Data de nascimento __ / __ / __

- Li o documento informativo para os pais/responsáveis legais. Também me foi possível fazer perguntas. As minhas questões foram respondidas de modo satisfatório. Tive tempo suficiente para decidir se quero ou não que a minha criança participe.
- Sei que a participação no estudo é voluntária. Sei que posso decidir a qualquer momento que afinal não quero que a minha criança participe, ou que quero retirá-la do estudo. Não preciso de apresentar razões para tal.
- Dou permissão para que o médico de família e/ou especialista que trata a minha criança seja informado acerca da participação neste estudo, e acerca de possíveis efeitos secundários.
- Dou permissão para que o médico de família e/ou especialista que trata a minha criança possa requerer informação.
- Consinto a recolha e uso dos dados da minha criança e seus fluidos corporais (sangue e líquido cefalorraquidiano) a fim de responder à questão investigada neste estudo.
- Sei que algumas pessoas poderão ter acesso a todos os dados da minha criança para verificar o estudo. Essas pessoas estão mencionadas no documento informativo. Permito que elas procedam à inspeção.
- Concordo que o médico de família e/ou o especialista que trata a minha criança seja informado de quaisquer achados que possam ser de interesse para a sua saúde.
- **Consinto**
 Não consinto
que os dados pessoais da minha criança sejam guardados durante mais tempo (50 anos) e sejam usados para investigações futuras no campo da doença de que sofre ou de outras doenças relacionadas.
- **Consinto**
 Não consinto
que os fluidos corporais da minha criança sejam armazenados por 50 anos e sejam usados para investigações futuras no campo da doença de que sofre ou de outras doenças relacionadas.

Subject information

- **Consinto**
 - Não consinto**

que os dados pessoais e fluidos corporais da minha criança sejam partilhados com outros investigadores ou Organizações de Investigação Clínica (“Clinical Research Organizations”, CROs) para investigações futuras no campo da doença de que sofre ou de outras doenças relacionadas.
- **Consinto**
 - Não consinto**

ser contactado novamente depois deste estudo, para um estudo de seguimento.
- Concordo que a minha criança participe neste estudo.

Nome do pai/responsável legal:

Assinatura:

Data: __ / __ / __

Nome da mãe/responsável legal:

Assinatura:

Data: __ / __ / __

Eu declaro que informei por completo as pessoas acima mencionadas acerca do estudo aqui referido.

Se durante o estudo surgir informação que possa afetar o consentimento dos pais ou responsáveis legais, irei avisá-los atempadamente de tal.

Nome do investigador (ou seu representante):

Assinatura:

Data: __ / __ / __

Informação adicional foi fornecida por:

Nome:

Profissão:

Assinatura:

Data: __ / __ / __

O pai/mãe ou o responsável legal receberá o documento informativo completo, assim como uma cópia assinada do termo de consentimento.