



## **RIDEPLA (REDE DE INVESTIGAÇÃO E DESENVOLVIMENTO DE EMERGÊNCIA PEDIÁTRICA LATINO-AMERICANA)**

### **Documento: GUIA DE APRESENTAÇÃO DE PROTOCOLOS DE INVESTIGAÇÃO**

#### **Propósito**

O propósito desse documento é proporcionar uma guia para os investigadores de RIDEPLA com respeito ao desenvolvimento de um protocolo de estudo que deverá estabelecer objetivo, desenho, população, método e forma de expressão e análises de resultados da investigação. O mesmo será objeto de estudo, discussão e análises pelo GT RIDEPLA antes de ser aplicado. Poderão realizar-se modificações/emendas no processo de elaboração até definir o protocolo final de investigação.

#### **Política**

1- Um protocolo de investigação clínica, ética e cientificamente sólido é a base de toda investigação clínica exitosa. Um protocolo clínico deve definir claramente a população a investigar, os procedimentos que devem seguir-se para garantir a validade e fiabilidade dos dados, e delinear o esquema das responsabilidades de cada membro da equipe de estudo.

Um protocolo clínico deve incorporar todos os requisitos regulamentários aplicáveis e guias que estejam disponíveis em RIDEPLA, assim como o conselho de expertos na matéria (médicos, expertos em estadística, etc.), incluindo aqueles que estão por fora de RIDEPLA quando seja apropriado.

2- O formato sugerido para escrever um protocolo clínico inicial se detalha na parte de Procedimento de desenvolvimento e apresentação de protocolos. A política descrita aqui representa os passos entre a aprovação de um protocolo inicial e a aplicação de um protocolo final, assim como as modificações ao protocolo que depois se realizem.

3- As emendas ao protocolo podem ser necessárias durante o curso do estudo para adaptar-se as mudanças no desenvolvimento do trabalho.

O Investigador Principal iniciará as emendas ao protocolo.

O protocolo com suas modificações deve ser apresentado ao GT RIDEPLA para sua aprovação antes de sua distribuição a rede.

4- As emendas ao protocolo devem ser revisadas por todos os involucrados no trabalho.

5- O cumprimento do protocolo clínico aprovado é essencial para assegurar que os direitos individuais e o bem-estar de todos estejam protegidos. Qualquer desvio do protocolo aprovado é uma violação do protocolo, e deve ser reportado ao GT RIDEPLA para sua análise e posterior decisão.

## Alcance

Estas políticas e procedimentos se aplicam a todos os estudos de investigação relacionados com RIDEPLA, a todos os investigadores que participem em uma investigação de RIDEPLA, e para todos as regiões participantes.

## Definições

- 1- Investigador principal: Investigador que recebeu a aprovação do GT RIDEPLA como líder e supervisor de estudo, e quem figura como investigador principal no protocolo.
- 2- Investigador de Região: Investigador que é identificado pelo Investigador Principal e o GT RIDEPLA como responsável da realização do estudo em uma região designada.
- 3- Co-investigadores Principais: Co-investigadores que receberam a aprovação do GT RIDEPLA e figuram como Co-investigadores Principais.
- 4- Co-investigadores de Região: Co-investigadores que são identificados pelo Investigador Principal, o Investigador de Região e o GT RIDEPLA como corresponsáveis da realização do estudo em uma região designada.

## Partes responsáveis

- 1- O Investigador Principal é responsável da finalização do protocolo, junto com o resto dos investigadores participantes e expertos na matéria, bioestatística, tecnologia da informação, bases de dados e/ou outros segundo corresponda.
- 2- O Investigador Principal é responsável de assegurar que todos os investigadores participantes cumpram com o protocolo clínico aprovado.
- 3- O Investigador Principal é responsável de assegurar que o protocolo cumpre com todos os requisitos regulamentários, e que ademais é ética e cientificamente válido.
- 4- O Investigador de Região geralmente é responsável de assegurar que todos os investigadores participantes cumpram com o protocolo clínico aprovado na sua região. O Investigador Principal definirá outras responsabilidades ao Investigador de Região segundo considere, e o Investigador de Região, a sua vez, definirá outras responsabilidades aos Co-Investigadores de Região segundo considere.
5. O GT RIDEPLA realizará as modificações que considere segundo se cumpram ou não as responsabilidades projetadas.

## Procedimento de desenvolvimento e apresentação de protocolos

Em caso que exista uma subvenção de protocolo, a redação final do protocolo se deverá realizar logo da aprovação do financiamento. A continuação, se descreve uma guia (logo de aprovada a subvenção para financiar o estudo, se é que esta existe) cujo objetivo é descrever, de forma clara e breve, os seguintes elementos do protocolo fim

- 1- Título.
- 2- Autores (Investigador Principal e Co-Investigadores Principais, e Investigadores de região se já estivessem determinados)
- 3- Introdução e objetivos.  
Uma declaração clara dos objetivos específicos (e hipóteses) da investigação devem ser incluídos.
- 4- Antecedentes e justificação.  
O/os trabalho/s clínico/s anterior/es (se é que existem) devem ser revisados aqui, e também se deve realizar uma descrição de como o presente protocolo amplia o conhecimento do/s trabalho/s existente/s sobre o tema. Os investigadores devem detalhar como o êxito da finalização do presente protocolo pode dar lugar a uma melhor atenção as crianças. Se o estudo é

- sobre um medicamento ou dispositivo, a informação brindada poderia incluir efeitos farmacológicos, propriedades biológicas, efeitos toxicológicos e outros da droga ou dispositivo médico, e a eficácia e experiência prévia de segurança se tal existe. Os investigadores devem analisar os possíveis estudos preliminares realizados pela equipe de investigação.
- 5- Desenho do estudo  
Se deve proporcionar uma visão completa do desenho do estudo, incluindo a forma em que os objetivos serão alcançados. Se deve descrever o tipo de estudo (quer dizer, prospectivo, duplo cego, multicêntrico, controlado com placebo, etc.), os grupos de tratamento específico e o número de sujeitos (em cada grupo), e Regiões de Investigação. Uma breve descrição dos métodos e procedimentos que se utilizarão durante o estudo também deve ser incluída.
  - 6- Resultados do estudo  
Se deve incluir uma descrição dos resultados primários e secundários, a forma em que serão medidos e um cronograma de avaliações no tempo. Também se devem justificar medidas adicionais (não relacionada com os resultados primários ou secundários) que se abordará na análise principal.
  - 7- Estudo da População / Requisitos  
Se deve indicar o número de sujeitos requeridos para ser incluídos no estudo em todas as regiões. Deve existir uma breve definição da natureza da população objeto de estudo que é necessária. Projeções como duração do estudo também devem ser descritas. Critérios de inclusão: se devem descrever os critérios que cada sujeito deve cumprir para ingressar ao estudo, incluindo mas não limitado a: idade, sexo, diagnóstico, método de diagnóstico, requisitos para determinar os resultados, a medicação utilizada, a gravidade de sintomas e sinais da enfermidade, a capacidade de cumprir com os requisitos de estudo, e dar consentimento informado. Os critérios devem estar o suficientemente detalhados. Se deve ter cuidado para o desenvolvimento destes critérios para que incluam a população objetiva desejada e não ser muito inclusivo ou excludente. Critérios de exclusão: podem incluir-se mas não estar limitados aos antecedentes médicos, a potencial de idade fértil, o tratamento atual ou passado, a gravidade da enfermidade, as condições médicas atuais, e os limites superiores das provas de laboratório que desqualificam os sujeitos potenciais.
  - 8- Os procedimentos e os dados.  
Se deve detalhar o plano de ação, os procedimentos e os métodos que se utilizará durante o estudo. Os investigadores devem descrever se os métodos deste estudo são novos ou inovadores e de que maneira. As atividades de cada fase do estudo devem ser descritas. Incluirá uma indicação clara das atividades de estudo (coleta de dados, administração de provas, medidas clínicas que se tome, registro de dados). Deve ser o suficientemente detalhado para que as Regiões de RIDEPLA possam compreender os procedimentos específicos relacionados com o estudo. Em geral, os procedimentos devem ser descritos com o suficiente detalhe como para que uma pessoa possa realizar o estudo do protocolo sem inconvenientes.
  - 9- Seleção, inscrição e randomização.  
Se deve descrever como os pacientes serão identificados, randomizados e inscritos. Um diagrama de fluxo pode ser útil.
  - 10- Exames complementários.  
Se deve descrever a metodologia detalhada de provas diagnósticas. Qualquer prova incomum ou provas requeridas especificamente para o estudo devem ser descritas. Se as provas são parte do standard de atenção, este deve ser descrito. Se as provas não são parte do standard de atenção, isto se deve explicar em detalhe.

11- Dados.

Uma descrição geral dos dados essenciais que serão recolhidos deve ser incluída. É importante ser cuidadoso mas não muito específico já que certos dados podem variar ligeiramente no transcurso de um estudo.

12- Procedimentos de seguimento (se aplica).

Se devem descrever os procedimentos de seguimento (por exemplo, chamadas telefônicas de seguimento).

13- Estudo de tratamento (se procede).

Todas as intervenções para o estudo, tais como tratamentos, horários e pautas específicas para os sujeitos do estudo devem ser descritas. Em caso de uso de drogas, o horário de dosagem (ou o uso de dispositivos de investigação), os detalhes relativos as doses, a frequência, e a duração do tratamento experimental deve ser proporcionada aqui. Se os placebos são parte do plano de tratamento, os detalhes de sua administração também se devem detalhar.

Em caso de um medicamento, a dose, a frequência e a duração do tratamento prévio necessário ademais da medicação experimental devem figurar.

13.a Estudo de fármaco / dispositivo de subministros e de administração.

O Investigador Principal deve determinar quem vai proporcionar a medicação do estudo e deve estar registrado. Se deve ser capaz de afirmar que o medicamento experimental foi fabricado seguindo todas as normas. Os detalhes da estabilidade do produto, os requisitos de armazenamento e os requisitos de dispensação devem ser descritos sempre que houver necessidades incomuns.

13.b Modificação da dose por toxicidade do fármaco do estudo.

As regras para mudar a dose ou suspender um fármaco em estudo devem estar sempre relatadas.

13.c Interações medicamentosas.

Se deve deixar constância de possíveis interações medicamentosas.

13.d Tratamento concomitante.

Os medicamentos que são permitidos durante o estudo e as condições em que se podem utilizar se devem detalhar. Também se devem descrever os medicamentos que pelo tipo de estudo não estão autorizados para utilizar-se durante parte ou todo o tempo de estudo.

13.e Interrupção do estudo de tratamento.

As razões específicas da interrupção antecipada e a definição de fracasso do tratamento devem ser definidas. A interrupção do tratamento devido a outras causas (por exemplo, os eventos adversos, a revogação do consentimento, etc.) também deve ser descrita.

13.f Cegamento / revelação do tratamento: Se o estudo conta com um método de cegamento se deve descrever como se realizará. Se o estudo é cego, as circunstâncias e o mecanismo de desmascaramento que se produz devem ser explicados. As condições descritas para que um sujeito se retire do protocolo também deverão ser descritas.

14- Gestão/Manejo de Dados.

Se devem incluir detalhes sobre a recopilação e apresentação de dados.

14.a Qualidade dos dados.

Uma declaração sobre a qualidade dos dados e que métodos se utilizarão para assegurar a exatidão dos dados devem ser incluídos. Se devem descrever dupla entrada de dados, planos de validação e auditorias internas aplicáveis a investigação.

14.b Análises de Dados.

Os detalhes do método estatístico a seguir no estudo se devem descrever.

14.c Tamanho da mostra.

- Se deve descrever o tamanho da mostra e como se determina o tamanho da mostra, incluindo as suposições na toma desta determinação.
- 15- Variáveis de eficácia.  
Antes de começar o estudo, os critérios de valoração devem ser definidos de maneira clara e completa. Estas podendo se agrupar como objetivos primários e secundários.
- 16- Variáveis de segurança.  
Também deve ser definido antes do início do estudo (se aplica).
- 17- Análises estadístico.  
Os detalhes de como os resultados serão analisados e informados se devem descrever. Se devem detalhar as provas estadísticas que se utilizam para analisar os objetivos primários e secundários que se foram definindo mais em cima . É importante definir as provas estadísticas e os métodos utilizados para obter dados faltantes. O método de avaliação dos dados dos fracassos de tratamento, o incumprimento, e os retiros do protocolo também se devem apresentar. Se uma análise intermedia se levará a cabo, a razão disso e as condições devem ser descritas. Qualquer preocupação/modificação estadística para corrigir as análises intermedias deve apresentar-se.
- 18- Análise Farmacocinética.  
Nesse caso, as considerações estadísticas para a análises dos dados farmacocinéticos precisam ser descritas.
- 19- Sujeitos do estudo.  
Se devem descrever.
- 20- Risco / benefício.  
Se deve proporcionar uma discussão dos principais riscos conhecidos do tratamento e o procedimento de prova. Os riscos específicos associados com o produto em investigação e qualquer tipo de controle devem ser incluídos. Os detalhes de como os riscos conhecidos serão mitigados ou se reduzirá ao mínimo previsto devem ser apresentados. Os benefícios que se aportarão devem ser detalhados.
- 21- Processo de consentimento.  
Se deve descrever o processo de consentimento que deve ser reconhecido.  
Se deve detalhar o processo de consentimento ou seu substituto. Se o investigador está solicitando uma isenção do consentimento informado, deverá fazer-se constar isto e ademais justifica-lo.
- 22- Estudo de seguimento e segurança da qualidade.  
Todos os estudos clínicos devem controlar-se em proporção ao grau de risco involucrado na participação, assim como o tamanho e a complexidade do estudo  
O plano previsto no protocolo deve ser geral, já que os recursos de financiamento não podem ser conhecidos.  
Uma descrição geral também ajudará a evitar as emendas ao protocolo se o plano de monitoramento necessite de modificações.  
Os planos detalhados se proporcionam na gestão dos dados por separado e os planos de região de monitoramento.  
O protocolo deve descrever o suficiente de um plano para mostrar o compromisso em matéria de proteção de sujeitos humanos e a qualidade dos dados sem proporcionar detalhes que não permitam a flexibilidade.  
Se deve descrever o tipo de supervisão in situ e os planos de garantia de qualidade em geral.  
Se deve incluir uma descrição geral das instâncias de estudo de seguimento (iniciação, intermédio e fechamento).  
Se devem descrever os requisitos de retenção de registros, incluindo detalhes

- de quanto tempo os dados do estudo e os arquivos devem ser armazenados e como e quando se informará aos investigadores quando os arquivos podem ser destruídos.
- 23- Organização do projeto e as capacidades dos investigadores.  
Os investigadores devem explicar brevemente a estrutura organizativa da equipe de investigação, incluindo os planos de tutoria, nesse caso. Se deve demonstrar a experiência da equipe, incluindo as referências apropriadas, e se devem descrever os ambientes especiais (por exemplo, laboratório de ciências básicas) necessários para levar a cabo a investigação. Os nomes devem ser omitidos, a menos que seja absolutamente necessário, já que qualquer posterior mudança de nome requererá uma emenda.
- 24- Eventos adversos.  
Descrever os procedimentos para a revisão e reporte de eventos adversos (esperado e inesperado) que se produzem durante o estudo. Incluir uma descrição detalhada dos efeitos adversos da experiência prévia com o produto em investigação, se está disponível. Incluir uma descrição dos procedimentos utilizados para avaliar um evento adverso e o tempo limite para a apresentação de informes dos diferentes tipos de eventos adversos. Se devem informar os eventos adversos graves rapidamente, os detalhes da apresentação de informes de eventos adversos graves se descreve ademais com comunicação imediata em pessoa, por telefone e/ou correio eletrónico.
- 25- Gestão de produtos de investigação.  
25.a Descrição do produto em investigação e embalagem.  
Todos os ingredientes e a formulação do fármaco em investigação, produtos biológicos e placebos qualquer que se utilize no estudo devem ser descritos. A dosagem exata que se requer durante o estudo e o método de embalagem, etiquetagem, e o cegamento se devem descrever. O método de assignar os tratamentos aos sujeitos e o sistema de identificação de código de tema de numeração deve estar detalhado. Nesse caso, o método de cegamento para realizar os tratamentos de prova deve ser indistinguível. O método de codificação das drogas / produtos biológicos, armazenamento de código e o código de acesso devem ser descritos. Se participa um terceiro, como um farmacêutico, também será em forma cega ao dispensar o produto de investigação. As instruções específicas devem ser subministradas. Para os dispositivos médicos de investigação, as especificações do dispositivo e os usos clínicos adequados se devem descrever. O método de embalagem, etiquetamento, e o cegamento (se é aplicável) deve ser descrito. O método de designação de tratamentos aos sujeitos e a identificação do sujeito e o código de sistema de numeração deve ser detalhada. A estabilidade e os requisitos de armazenamento devem ser o suficientemente detalhados como para que o farmacêutico ou outra pessoa designada que armazena e distribui o produto em investigação saiba o que se requer. As instruções explícitas para o armazenamento dos produtos de investigação devem detalhar-se. A rendição de contas do produto de investigação deve incluir as instruções para a recepção, armazenamento, dispensação, e devolução. A devolução/destruição dos produtos de investigação que não se utilizem se deve descrever. Se requer uma contabilidade completa.
- 26- Apêndices  
Se devem incluir cópias das folhas de consentimento informado, e qualquer outro documento referenciado no protocolo clínico.

- 1- A apresentação de projetos de protocolos de investigação se deve realizar ao GT RIDEPLA através do Formulário de apresentação de projetos de investigação e um resumo em apresentação PowerPoint utilizando o modelo de slides para apresentação de projetos, avances e resultados.
- 2- A apresentação de avances e resultados de protocolos de investigação se deve realizar ao GT RIDEPLA através de uma apresentação PowerPoint utilizando o modelo de slides para apresentação de projetos, avances e resultados.
- 3- Ao momento de apresentar os avances, as regiões participantes devem ter a aprovação do Comitê de Ética/Revisor local para ser parte do estudo, e o Investigador principal é responsável de que assim ocorra. Em caso que uma região não conte ainda com a aprovação referida, poderá unir-se ao estudo no transcurso do desenvolvimento da investigação se o Investigador principal e GT RIDEPLA o considerem possível.
- 4- O Investigador principal deve informar ao GT RIDEPLA a quantidade de regiões de investigação que se encontram ativas ao momento da apresentação dos avances.
- 5- O meio de apresentação poderá ser em pessoa, correio eletrônico ou outro meio de comunicação organizada entre o Investigador principal e o GT RIDEPLA
- 6- O avances e resultados se apresentarão cada determinado período de tempo definidos entre o Investigador principal e o GT RIDEPLA

### **Grupo de Trabalho RIDEPLA**

Coordenador de GT RIDEPLA:

Pedro Rino. Hospital Garrahan. C.A. de Buenos Aires, Argentina.

Membros de GT RIDEPLA:

Sergio Amantea. Hospital Santo Antônio. Porto Alegre, Brasil.

Patricia Dall'Orso. Hospital Britânico. Montevideo, Uruguai.

Camilo Gutiérrez. George Washington University School of Medicine and Health Sciences. Por Colômbia.

Mariana Más. Centro Hospitalário Pereira Rossell. Montevideo, Uruguai.

Viviana Pavlicich. Hospital Acosta Ñu. San Lorenzo, Paraguai.

Graziela Sukys. Hospital Israelita Albert Einstein. São Paulo, Brasil.

Adriana Yock Hospital Saenz Herrera. San José, Costa Rica.

Abril de 2019.