



Estudo latino-americano de resultados cirúrgicos em pacientes
pediátricos
LASOS-Peds

Protocolo de estudo clínico

Versão 1.0

abril de 2023

Investigador principal:

Vinícius Caldeira Quintão, MD, PhD

Disciplina de Anestesiologia

Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo

Av. Doutor Enéas Carvalho de Aguiar, 255, 8º andar, Prédio dos Ambulatórios. CEP
05403-000. São Paulo, Brasil

Telefone: +55 11 2661-5795

E-mail: vinicius.quintao@hc.fm.usp.br

São Paulo

2023

Comitê Diretivo:

Ludhmila Abrahão Hajjar, MD, PhD

- Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

Maria José Carvalho Carmona, MD, PhD

- Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

Nivaldo Alonso, MD, PhD

- Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

Ricardo Vieira Carlos, MD, PhD

- Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

Gabriel Soares de Sousa, MD

- Hospital Municipal Infantil Menino Jesus, São Paulo, Brasil

Marcella Marino Malavazzi Clemente, MD

- Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, Brasil

Mariana Fontes Lima Neville, MD, PhD

- Hospital São Paulo, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, Brasil

Fernanda Leite, MD, PhD

- Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo, Bauru, Brasil

Cristiano Tonello, MD, PhD

- Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo, Bauru, Brasil

Faye Evans, MD

- Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, EUA

Bruce Biccard, MBChB, FCA (AS), FFARCI, MMedSci, PhD

- Groote Schuur Hospital, University of Cape Town, Cidade do Cabo, África do Sul

Alexandra Torborg, MBChB FCA (SA)

- Nelson R. Mandela School of Medicine, University of KwaZulu-Natal, Durban, África do Sul

Annery Garcia-Marcinkiewicz, MD, MSCE

- Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, EUA

Rodrigo J. Daly Guris, MBBS, MSc, FAAP

- Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, EUA

Jose Sosa-Herrera, MD

- Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, EUA



Escritório Administrativo:

Academic Research Organization - ARO

Instituto do Coração, Hospital das Clínicas HCFMUSP

Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo

São Paulo, Brasil

Comitê Administrativo do Estudo:

Alexandra Patricia Zilli Vieira, PharmD, MSc

Guilherme Wesley Peixoto da Fonseca, PhD

Marina Alvarenga Dannias

Patrocinador:

Smile Train, Inc

Nova York, EUA



Sumário

Resumo	6
Introdução	7
Objetivos do estudo.....	9
Objetivo primário.....	9
Objetivos secundários.....	9
Métodos.....	10
Desenho do estudo	10
Critérios de inclusão.....	10
Critérios de exclusão	10
Hospitais.....	11
Ética em pesquisa e consentimento informado	11
Recrutamento e triagem	12
Coleta e agrupamento de dados.....	12
Conjunto de dados.....	14
Formulário de registro de casos	15
Cálculo do tamanho da amostra.....	15
Análise estatística	15
Desfecho primário.....	16
Desfechos secundários.....	16
Organização e gestão do estudo.....	18
Comitê diretivo do estudo.....	18
Coordenadores nacionais.....	18
Coordenadores locais.....	19
Treinamento de investigadores.....	19
Gerenciamento e propriedade dos dados	21
Plano de publicação	22
Referências	23

Resumo

Título abreviado	LASOS-Peds
Métodos	Estudo observacional prospectivo, internacional e multicêntrico.
Centros	Hospitais que realizam cirurgia pediátrica nos países latino-americanos participantes.
Objetivos	Confirmar a incidência de complicações pós-operatórias hospitalares em pacientes cirúrgicos pediátricos < 18 anos na América Latina.
Participantes	10.000.
Critérios de inclusão	Todos os pacientes pediátricos consecutivos com menos de 18 anos internados em hospitais participantes submetidos a cirurgias eletivas e não eletivas.
Crítérios de exclusão	Cirurgia obstétrica.
Desfecho primário	O desfecho primário são as complicações pós-operatórias intra-hospitalares até 30 dias após a cirurgia.
Seguimento	Até a alta hospitalar, ou no máximo 30 dias.

Introdução

A cirurgia é uma intervenção de saúde pública custo-efetiva. Contudo, existem disparidades significativas no acesso e na segurança dos serviços cirúrgicos e de anestesia em países de baixa e média renda em comparação com países de alta renda. (1) Há uma grande sobrecarga de doenças cirúrgicas na população pediátrica com uma grande necessidade não atendida. (2,3) Na África, as crianças representam uma proporção significativa da população, com aproximadamente 50% da população com idade <19 anos, sendo esta proporção bem parecida para a América Latina. (4)

As complicações pós-operatórias são um importante determinante da morbimortalidade cirúrgica. Dados limitados da África sugerem que os fatores de risco, a incidência e os resultados associados a complicações cirúrgicas pediátricas diferem dos países de alta renda. No estudo observacional prospectivo de resultados cirúrgicos pediátricos sul-africanos (SAPSOS), os pacientes neste país de renda média (5) tiveram o dobro da incidência de complicações (6-8), e os tipos de complicações diferiram dos de países de alta renda, com predominância de complicações infecciosas. Além disso, os fatores de risco para complicações (estado físico ASA, cirurgia de urgência, porte cirúrgico e indicação infecciosa para cirurgia) foram diferentes dos países de alta renda, onde os fatores de risco incluem idade pós-conceitual, estado físico ASA > 3, história de doença cardiovascular e procedimentos cirúrgicos cardiovasculares, neurológicos ou ortopédicos. (9) A mortalidade pós-operatória

foi dez vezes maior na África do Sul do que em um estudo prospectivo em países de alta renda. (10) Um estudo prospectivo de mortalidade perioperatória pediátrica em 24 hospitais quenianos mostrou uma mortalidade pós-operatória de 7 dias de 1,7% (11), que é 17 vezes maior do que o relatado nos países de alta renda.

O African Surgical Outcomes Study (ASOS) descreveu os resultados cirúrgicos em pacientes adultos na África. (12) Os pacientes apresentaram um perfil de risco mais baixo e menos complicações em comparação com os países de alta renda. No entanto, a mortalidade pós-operatória foi o dobro da média global. Estudo semelhante está sendo realizado na América Latina (LASOS), também com adultos.

É necessário determinar a importância das complicações em pacientes cirúrgicos pediátricos na América Latina e os fatores de risco e o tipo de complicações experimentadas, uma vez que dados sobre essa população são escassos. Com isso, objetiva-se direcionar as intervenções e financiamentos apropriados para melhorar os resultados cirúrgicos de crianças na América Latina.

Objetivos do estudo

Objetivo primário

Determinar a incidência de complicações pós-operatórias intra-hospitalares até 30 dias após a cirurgia em pacientes cirúrgicos pediátricos (menores de 18 anos) na América Latina.

Objetivos secundários

Em pacientes cirúrgicos pediátricos menores de 18 anos na América Latina:

1. determinar a taxa de mortalidade intra-hospitalar perioperatória até 30 dias após a cirurgia;
2. determinar a incidência de eventos adversos graves intraoperatórios;
3. determinar a associação entre fatores pré-operatórios, intraoperatórios e de infraestrutura com complicações pós-operatórias e óbito.

Métodos

Desenho do estudo

Estudo de coorte prospectivo multicêntrico internacional latino-americano de quatorze dias de pacientes pediátricos (<18 anos) submetidos à cirurgia.

Critérios de inclusão

Todos os pacientes consecutivos menores de 18 anos, internados nos hospitais participantes durante o período do estudo, submetidos a cirurgias eletivas e não eletivas. Isso incluirá cirurgias ambulatoriais e procedimentos cirúrgicos fora do centro cirúrgico que requerem anestesia local ou geral. O recrutamento será executado por quatorze dias, começando na data escolhida por cada hospital participante dentro do período de coorte do estudo, a ser determinado.

Critérios de exclusão

1. pacientes submetidos a procedimentos radiológicos ou outros que não requeiram anestesia geral, ou onde a anestesia geral é realizada, mas nenhum procedimento é realizado (ex. anestesia geral durante ressonância magnética);
2. pacientes submetidas a cirurgia obstétrica.

Hospitais

Nosso objetivo é recrutar o maior número possível de hospitais latino-americanos. Cada hospital receberá um relatório individual que permite a comparação de seu conjunto de dados com o da coorte nacional geral.

Ética em pesquisa e consentimento informado

A ética de pesquisa e as aprovações regulatórias serão buscadas antes de iniciar o estudo em cada local, de acordo com a legislação/diretrizes de pesquisa nacional para aquele país.

Os líderes nacionais garantirão que as aprovações éticas e regulatórias necessárias sejam obtidas para os hospitais participantes em seu país. Os hospitais não terão permissão para registrar dados, a menos que haja aprovação ética ou uma dispensa equivalente.

Este estudo é, na verdade, uma auditoria clínica em larga escala e, portanto, não representa um risco significativo para a população do estudo. Esperamos que na maioria, se não em todos os países, não haja exigência de consentimento individual do paciente, pois todos os dados serão anonimizados e já são esperados serem registrados como parte da rotina clínica.

Um precedente já foi estabelecido internacionalmente. No estudo EuSOS original, o consentimento foi dispensado em 27 dos 28 países europeus participantes (13), no estudo ASOS (12) e no ensaio ASOS-2 o consentimento

foi dispensado na maioria dos hospitais. Em estudos perioperatórios pediátricos africanos, o consentimento por escrito foi dispensado por seis dos oito comitês de ética no estudo SAPSOS (5) e em um estudo no Quênia, o consentimento informado por escrito foi dispensado em todos os 24 hospitais participantes. (11) O estudo LASOS também obteve dispensa de termo de consentimento pelo centro coordenador (Hospital das Clínicas HCFMUSP).

Documentos de sinalização informativos serão usados nos locais participantes para garantir que todos os pacientes e pais/responsáveis estejam cientes de que o hospital está participando do estudo. Esses documentos de transmissão serão colocados em áreas-chave dos hospitais participantes, explicando as datas e a natureza do estudo.

Recrutamento e triagem

Esperamos que todos os pacientes pediátricos com menos de 18 anos submetidos a cirurgias eletivas e não eletivas sejam incluídos no estudo. A divulgação por meio de avisos e sinalização apropriados do hospital informará aos pacientes, seus pais/responsáveis e ao público que o hospital está participando do estudo. Cada hospital será obrigado a registrar e enviar um registro de triagem de todos os pacientes elegíveis.

Coleta e agrupamento de dados

Cada hospital individualmente coletará e registrará dados em um formulário de registro de caso eletrônico ou em papel (CRF) para cada paciente recrutado. Os CRFs em papel serão armazenados em um escritório trancado em cada hospital, pois incluirão dados identificáveis do paciente para permitir o acompanhamento dos resultados clínicos. Os dados serão pseudo-anonimizados pela geração de um código numérico exclusivo e transcritos por investigadores locais em um CRF eletrônico seguro e protegido por senha na plataforma REDCap. Cada paciente será identificado no CRF eletrônico apenas pelo seu código numérico; assim, a equipe coordenadora do estudo não poderá rastrear os dados até um paciente individual sem contato com a equipe local. Uma lista de participantes (pacientes) será usada em cada hospital para corresponder os códigos de identificação no banco de dados a pacientes individuais, a fim de registrar os resultados clínicos e fornecer quaisquer pontos de dados ausentes. O acesso ao sistema de entrada de dados será protegido por nome de usuário e senha fornecidos durante o processo de registro para investigadores locais individuais. Todas as transferências eletrônicas de dados entre os hospitais participantes e o centro coordenador serão criptografadas usando um protocolo seguro (HTTPS/SSL 3.0 ou superior).

Quando hospitais individuais não conseguirem acessar o formulário de registro pela Internet, dados codificados pseudoanônimos também podem ser enviados por fax , por correio registrado, e-mail ou mensagem de WhatsApp para o centro coordenador, se necessário.

Cada hospital manterá um arquivo de estudo seguro, incluindo um protocolo, registro de delegação do investigador local, documentação de aprovação ética, lista de participantes e outra documentação adicional, como definições do estudo.

Uma impressão do resumo final dos pacientes incluídos com variáveis importantes deve ser produzida para cada hospital, juntamente com o envio dos dados finais para verificação dupla da integridade e precisão.

Conjunto de dados

Um conjunto de dados realista será fundamental para o sucesso da investigação, e isso foi confirmado nos estudos EuSOS (13), SASOS (14) e SAPSOS (5), onde os dados quase completos estavam disponíveis sobre os pacientes. Com base no estudo SAPSOS e ASOS-Paeds, planejamos adotar este conjunto de dados com pequenas alterações para remover dados considerados redundantes, a fim de desenvolver um conjunto de dados simples, resumido e pragmático. Acreditamos que este simples conjunto de dados incentivará os hospitais a participarem.

Os dados específicos do hospital serão coletados uma vez, incluindo: nível hospitalar de atendimento (primário, secundário, terciário), número de salas de cirurgia, número de especialistas, número e nível de leitos de cuidados intensivos, equipamentos adequados para pediatria cirurgia pediátrica e anestesia, disponibilidade de medicamentos e hemocomponentes, detalhes

sobre o status de reembolso do hospital e feriados ou outros fatores locais que afetam o fluxo de pacientes durante o período do estudo.

Formulário de registro de casos

Um CRF LASOS-Peds será preenchido para cada paciente elegível que for submetido a cirurgia durante o período de coorte. Os pacientes serão acompanhados até a alta hospitalar. Isso será censurado em trinta dias, ou seja, os pacientes serão acompanhados até a alta ou por trinta dias após a cirurgia, se ainda estiverem no hospital.

Cálculo do tamanho da amostra

Nosso plano é recrutar o maior número possível de hospitais de cada país participante e pedir que incluam todos os pacientes elegíveis no estudo. Não temos um tamanho de amostra específico e os modelos estatísticos serão adaptados à taxa de eventos fornecida pela amostra recrutada, a fim de evitar o uso inadequado de quaisquer modelos de regressão logística.

Análise estatística

Os dados a serem coletados são todos parte dos cuidados clínicos de rotina. As variáveis categóricas serão descritas como proporções e serão comparadas por

meio de testes qui-quadrado. Variáveis contínuas serão descritas como média e desvio padrão se normalmente distribuídas ou mediana e intervalo interquartil se não forem normalmente distribuídas. A análise univariada será realizada para testar fatores associados a complicações pós-operatórias, internação em terapia intensiva e óbito intra-hospitalar.

Modelos hierárquicos de regressão logística multinível serão construídos para identificar fatores independentemente associados a esses resultados e para ajustar as diferenças nos fatores de confusão. Os fatores serão inseridos nos modelos com base em sua relação univariada com o resultado ($p < 0,05$), plausibilidade biológica e baixa taxa de dados ausentes. Os resultados da regressão logística serão relatados como odds ratio (OR) ajustados com intervalos de confiança de 95%. Os modelos serão avaliados por meio do uso de análises de sensibilidade para explorar possíveis fatores de interação e examinar qualquer efeito nos resultados. Um plano de análise estatística será escrito antes da análise.

Desfecho primário

Complicações pós-operatórias no hospital até 30 dias após a cirurgia.

Desfechos secundários

1. Mortalidade no dia da cirurgia;

2. Mortalidade hospitalar até 30 dias após a cirurgia;
3. Fatores de risco associados a complicações intra-hospitalares;
4. Eventos adversos intraoperatórios graves;
5. Nível de qualificação dos provedores de anestesia e cirurgia e número de especialistas por população pediátrica;
6. Admissão em cuidados intensivos.

Organização e gestão do estudo

Comitê diretivo do estudo

O Comitê Diretivo será presidido pela pesquisador principal. A equipe de gestão do estudo será nomeada pelo Comitê Diretivo e liderada pelo pesquisador principal. As funções desta equipe incluirão o seguinte:

- administração de todas as tarefas do projeto;
- comunicação entre os parceiros do projeto (incluindo financiadores, membros do Comitê Diretivo e coordenadores nacionais e locais);
- coleta e gerenciamento de dados;
- preparação de relatórios para locais de projeto;
- estudo individual.

O Comitê Diretivo é responsável pela condução científica e consistência do projeto. O Comitê Diretivo garantirá a comunicação entre o(s) financiador(es), a equipe de gerenciamento do estudo e os coordenadores, conforme necessário.

Coordenadores nacionais

Os coordenadores nacionais serão nomeados pelo Comitê Diretivo para liderar o projeto em cada país e:

- identificar coordenadores locais nos hospitais participantes;
- auxiliar na tradução dos documentos do estudo, conforme necessário;

- garantir a distribuição de manuais de pesquisa e outros materiais de pesquisa;
- garantir que as aprovações regulatórias e éticas necessárias estejam em vigor antes do recrutamento;
- garantir uma boa comunicação com os sites participantes em seu país.

Coordenadores locais

Os coordenadores locais em instituições individuais terão as seguintes responsabilidades:

- fornecer liderança para o estudo em sua instituição;
- garantir que todas as aprovações regulatórias e éticas relevantes estejam em vigor para sua instituição;
- garantir o treinamento adequado de todo o pessoal relevante antes da coleta de dados;
- supervisionar a coleta diária de dados e o recrutamento do local e acompanhar o gerenciamento;
- atuar como garantidor da integridade e qualidade dos dados recolhidos
- garantir a conclusão pontual dos CRFs eletrônicos;
- comunicar com o coordenador nacional.

Treinamento de investigadores



O treinamento será feito usando vídeos instrutivos colocados no site do estudo. Cada centro deverá preencher um questionário online como parte do início do estudo, antes de iniciar a coleta de dados.

Gerenciamento e propriedade dos dados

Em nome do Comitê Diretivo, a Academic Research Organization do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo atuará como custodiante dos dados. O Comitê Diretivo manterá o direito de usar todos os dados agrupados para fins científicos e outros. Os membros do grupo de estudo LASOS-Peds terão o direito de acessar os dados agrupados para fins de pesquisa, desde que a proposta de pesquisa tenha sido revisada e considerada apropriada pelo Comitê Diretivo. A consideração primária para tais decisões será a qualidade e validade de qualquer análise proposta. Apenas os dados resumidos serão apresentados publicamente e todas as instituições serão anonimizadas, exceto no relatório individualizado fornecido a cada instituição no final do estudo. Os dados individuais dos pacientes fornecidos pelos centros participantes permanecem propriedade das respectivas instituições.

Plano de publicação

Os dados serão editados e divulgados em tempo hábil. O Comitê Diretivo nomeará um Comitê de Escrita para redigir o(s) relatório(s) científico(s) desta investigação. O grupo será conhecido como 'The LASOS-Peds Investigators'. Prevê-se que várias análises secundárias serão realizadas. Os investigadores da LASOS-Peds terão prioridade para conduzir tais análises e serão encorajados a fazê-lo. As oportunidades de participação e autoria serão baseadas na contribuição para o estudo primário. A pedido, os hospitais receberão um relatório individual que permite a comparação dos dados resumidos de seu hospital individual com os de sua coorte nacional. De acordo com os princípios de preservação e compartilhamento de dados, o Comitê Diretivo, após a publicação do conjunto de dados geral, considerará todas as solicitações razoáveis para disponibilizar o conjunto de dados no todo ou em parte para análises secundárias e publicação científica. O Comitê Diretivo considerará a validade científica e o possível efeito sobre o anonimato dos hospitais participantes antes de conceder tais solicitações. Quando apropriado, um acordo prévio por escrito estabelecerá os termos de tais colaborações. O Comitê Diretivo considerará propostas para análises secundárias com base na qualidade científica da proposta. O Comitê Diretivo deve aprovar a versão final de todos os manuscritos antes da submissão, sejam eles relacionados a parte ou a todo o conjunto de dados LASOS-Peds.

Referências

1. Bainbridge D, Martin J, Arango M, et al. Perioperative and anaesthetic-related mortality in developed and developing countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;380(9847):1075-81.
2. Bickler SW, Rode H. Surgical services for children in developing countries. *Bull World Health Organ* 2002;80(10):829-35.
3. Butler EK, Tran TM, Nagarajan N, et al. Epidemiology of pediatric surgical needs in low-income countries. *PLoS One* 2017;12(3):e0170968.
4. 2014 World Population Data Sheet, 2014.
5. Torborg A, Cronje L, Thomas J, et al. South African Paediatric Surgical Outcomes Study: a 14-day prospective, observational cohort study of paediatric surgical patients. *Br J Anaesth* 2019;122(2):224-32.
6. GlobalSurg C. Determinants of morbidity and mortality following emergency abdominal surgery in children in low-income and middle-income countries. *BMJ Glob Health* 2016;1(4):e000091.
7. Weinberg AC, Huang L, Jiang H, et al. Perioperative risk factors for major complications in pediatric surgery: a study in surgical risk assessment for children. *J Am Coll Surg* 2011;212(5):768-78.
8. Saito JM, Chen LE, Hall BL, et al. Risk-adjusted hospital outcomes for children's surgery. *Pediatrics* 2013;132(3):e677-88.
9. Wood G, Barayan G, Sanchez DC, et al. Validation of the pediatric surgical risk assessment scoring system. *J Pediatr Surg* 2013;48(10):2017-21.

10. Habre W, Disma N, Virag K, et al. Incidence of severe critical events in paediatric anaesthesia (APRICOT): a prospective multicentre observational study in 261 hospitals in Europe. *Lancet Respir Med* 2017;5(5):412-25.
11. Newton MW, Hurt SE, McEvoy MD, et al. Pediatric Perioperative Mortality in Kenya: A Prospective Cohort Study from 24 Hospitals. *Anesthesiology* 2019
12. Biccard BM, Madiba TE, Kluyts HL, et al. Perioperative patient outcomes in the African Surgical Outcomes Study: a 7-day prospective observational cohort study. *Lancet* 2018;391(10130):1589-98.
13. Pearse RM, Rhodes A, Moreno R, et al. EuSOS: European surgical outcomes study. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28(6):454-6.
14. Biccard BM, Madiba TE. The South African Surgical Outcomes Study: A 7-day prospective observational cohort study. *South African Medical Journal* 2015;105(6):465-75.