****

**Protocolo de Caracterização Clínica para Infecções Emergentes Severas do ISARIC/OMS**

CCP do ISARIC Versão 3.1

***Licença de Fonte Aberta****: este documento foi criado por membros do ISARIC (International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium [Consórcio Internacional de Infecção Respiratória Severa Aguda e Emergente]) em colaboração com a Organização Mundial da Saúde e é distribuído sob a licença Creative Commons Attribution Non-commercial ShareAlike versão 3.0 (*[*http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0*](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0) *). Está disponível gratuitamente para você copiar, adaptar, distribuir e transmitir sob as condições de que: a) fonte original seja atribuída; b) o trabalho não seja utilizado para fins comerciais; c) quaisquer formas alteradas deste documento sejam distribuídas gratuitamente sob as mesmas condições.*

*Se você fizer modificações/traduções/melhorias, nós ficaríamos gratos se você considerasse compartilhá-las - por menores que sejam - com a comunidade internacional através do ISARIC.*

História da versão

**Versão número 3.1** (emendada por J. Kenneth Baillie e colaboradores internacionais no grupo do CCP do ISARIC)

**Versão número 2.1** (emendada por Malcolm (Calum) G Semple, Gail Carson, J. Kenneth Baillie)

**Versão número 2.0** (emendada por Malcolm (Calum) G Semple, Gail Carson)

**Versão número 1.0** (escrita por J. Kenneth Baillie em nome do grupo de trabalho do ISARIC sobre a pesquisa observacional: Sylvie van der Werf, Peter J M Openshaw, Jake W Dunning, Laura Merson, Jeremy Farrar, Gail Carson, Gernot G U Rohde, Zhancheng Gao, Malcolm (Calum) G Semple, Dat Tran, Anthony Gordon, Piero L Olliaro, Saye H Khoo, Roberto Bruzzone, Peter Horby, J Perren Cobb, Kajsa-Stina Longuere, Paul Kellam, Alistair Nichol, Stephen Brett, Dean Everett, Timothy S Walsh, Tran-Tinh Hien, Hongjie Yu, Maria Zambon, Guillermo Ruiz-Palacios, Trudie Lang, Tamuna Akhvlediani, Frederick G Hayden, John Marshall, Steve Webb, Derek C Angus, Nahoko Shindo)

**Índice**

1. Antecedentes e Objetivos 4

1.1 Objetivo do Estudo 4

1.2 Informações Antecedentes 4

1,3 Público-alvo deste Documento 4

1.4 Fonte deste Protocolo 4

1.5 Objetivos Primários 4

1.6 Objetivos Secundários 5

1.7 Estrutura deste documento: recrutamento estratificado de acordo com o recurso local. 5

1.8 Critérios de Entrada 6

2. Desenho do estudo 6

2.1 Tamanho da Amostra 6

3. Métodos 7

3.1 Identificação de Possíveis Pacientes 7

3.2 Abordagem dos Possíveis Participantes 7

Estudo piloto interno 7

3.3 Padrão de Tratamento 8

3.4 Coleta e Amostragem dos Dados dos Pacientes 8

3.5 Cronogramas de Coleta de Amostra e Dados - Tabelas 1, 2 e 3 9

3.6 Procedimentos de Inclusão de Pacientes c

3.7 Ficha Clínica e Números do Paciente c

3.8 Procedimentos de Acompanhamento de Pacientes c

Procedimentos para a amostragem seriada, conforme mostrado na tabela 2 d

Procedimentos para a amostragem seriada do patógeno apenas, conforme mostrado na tabela 2 d

Procedimento para a amostragem adicional para os estudos de farmacocinética/farmacodinâmica. d

3.9 Retirada de Pacientes d

4. Amostras e Análises Laboratoriais d

4.1 Amostragem de Amostras, Procedimentos de Armazenamento e Transporte d

4.2 Coleta de Dados Adicionais – Estudos de Farmacocinética/Farmacodinâmica e

4.3 Processamento da Amostra f

4.4 Uso de Amostras Armazenadas f

4.5 Uso Futuro das Amostras f

5. Relatórios de Tratamento Médico e Segurança f

5.1 Tratamento Médico f

6. Gerenciamento de Dados f

6.1 Coleta de Dados f

6.2 Tratamento dos Dados f

6.3 Acesso aos Dados e Compartilhamento de Dados g

6.4 Qualidade dos Dados g

6.4.1 Monitoramento g

7. Considerações Éticas g

7.1 Regulações, Diretrizes e Revisão de Ética h

7.2 Consentimento Livre e Esclarecido h

7.3 Alternativas à Participação e Retirada h

7.4 Riscos para os Participantes h

7.5 Benefícios para os Participantes i

7.6 Participação em Outros Estudos de Pesquisa / Inclusão Concomitante i

7.7 Confidencialidade i

7.8 Custódia de Dados e Amostras j

7.9 Considerações Éticas Adicionais j

7.10 Revisão Científica e por Pares j

# 1. Antecedentes e Objetivos

## 1.1 Objetivo do Estudo

Este é um protocolo padronizado para a investigação clínica rápida e coordenada de infecções severas ou potencialmente severas agudas por patógenos de interesse da saúde pública. Pacientes que apresentam doença aguda suspeita de ser causada por patógenos emergentes e desconhecidos serão incluídos. Este protocolo foi desenhado para permitir que dados e amostras biológicas sejam coletados prospectivamente e rapidamente compartilhados em um cronograma de amostragem harmonizado globalmente. Vários estudos independentes podem ser facilmente agregados, tabulados e analisados entre muitos ambientes hospitalares diferentes globalmente. O protocolo é o produto de muitos anos de discussão entre investigadores internacionais de uma ampla gama de disciplinas científicas e médicas (Lancet ID 14(1):8; [https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70327-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099%2813%2970327-X)).

O recrutamento sob este protocolo foi iniciado em resposta ao coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) em 2012-2013, Influenza H7N9 em 2013, febre hemorrágica viral (Ebolavírus) em 2014, Varíola dos macacos e MERS-coronavírus em 2018, transmitidos por Vírus da encefalite transmitida por carrapato (TBEV) em 2019 e nCoV-2019 em 2020.

## 1.2 Informações Antecedentes

Doença infecciosa é a maior causa de óbito em todo mundo. Novos agentes infecciosos, como SARS, MERS e outros novos coronavírus, novos vírus da influenza, vírus que causam febre hemorrágica viral (por exemplo, Ebola) e vírus que afetam o sistema nervoso central (SNC), como TBEV e Nipah, exigem investigação para compreender a biologia e a patogênese do patógeno no hospedeiro. Mesmo para infecções conhecidas, a resistência às terapias antimicrobianas é difundida e faltam tratamentos para controlar as respostas potencialmente deletérias do hospedeiro.

Para desenvolver uma compreensão mecanística dos processos da doença, de modo que os fatores de risco para a doença severa possam ser identificados e os tratamentos possam ser desenvolvidos, é necessário compreender as características do patógeno associadas à virulência, a dinâmica da replicação e a evolução do patógeno no hospedeiro, a dinâmica da resposta do hospedeiro, a farmacologia das terapias antimicrobianas ou direcionadas ao hospedeiro, a dinâmica da transmissão e os fatores subjacentes da suscetibilidade individual.

O trabalho aqui proposto pode exigir amostragem, a qual não beneficiará imediatamente os participantes. Também pode exigir análise do genoma do hospedeiro, o que pode revelar outras informações sobre a suscetibilidade a doenças ou outros aspectos do estado de saúde.

## 1,3 Público-alvo deste Documento

Este documento é de interesse primário para médicos (incluindo profissionais de emergência e de tratamento crítico) e outros envolvidos na identificação, triagem e tratamento de pacientes que apresentam infecções agudas severas ou potencialmente severas devido a patógenos de interesse. Todos os indivíduos ou membros de unidades/redes de pesquisa estão convidados a utilizar este documento para facilitar seus próprios estudos e contribuir com dados para o banco de dados centralizado. Nós incentivamos todos e quaisquer centros a contribuir para esse esforço. Os dados primários permanecem com os centros individuais, mas nós esperamos que, ao coletar dados semelhantes, os investigadores estejam dispostos a compartilhar seus resultados e permitir uma análise muito mais completa dos dados.

## 1.4 Fonte deste Protocolo

Este documento é um produto da colaboração entre a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o International Severe Acute Respiratory and Emerging Infections Consortium (ISARIC) e é construído sobre um consenso global sobre pesquisa observacional em infecções emergentes de interesse da saúde pública.

## 1.5 Objetivos Primários

Nos possíveis participantes que atendem aos critérios de entrada, nossos objetivos primários para cada patógeno individual são:

* Descrever as características clínicas da doença ou síndrome
* Descrever, quando apropriado, a resposta ao tratamento, incluindo o tratamento de suporte e as novas terapêuticas.
* Observar, quando apropriado e viável, a replicação, a excreção e a evolução do patógeno no hospedeiro e identificar determinantes de severidade e transmissão utilizando o sequenciamento de alto rendimento dos genomas de patógenos obtidos a partir das vias aéreas, sangue, urina, fezes, LCR e outras amostras.
* Caracterizar, quando apropriado e viável, as respostas do hospedeiro à infecção e à terapia ao longo do tempo, incluindo respostas imunes inatas e adquiridas, níveis circulantes de moléculas de sinalização imune e o perfil de expressão gênica no sangue periférico.
* Identificar variantes genéticas do hospedeiro associadas à progressão da doença ou severidade
* Compreender a transmissibilidade e as probabilidades de diferentes desfechos clínicos após a exposição e a infecção

## 1.6 Objetivos Secundários

Os objetivos secundários são coletar evidência para:

* Facilitar a triagem eficaz e o tratamento clínico de pacientes que apresentam infecções relevantes a este protocolo
* Determinar a infectividade e as medidas de controle da infecção apropriadas dos vários patógenos
* Desenvolver documentos de orientação clínica e oferecer recomendações clínicas aos formuladores de políticas com base na evidência obtida
* Compreender a epidemiologia mais ampla de uma infecção emergente através do estudo de possíveis contatos e indivíduos assintomáticos

## 1.7 Estrutura deste documento: recrutamento estratificado de acordo com o recurso local.

O estudo será realizado em vários centros (a serem determinados pela propagação da doença e a disponibilidade de recursos). Aprecia-se que os ambientes hospitalares variarão em termos de infraestrutura clínica, recursos e capacidade. É feita distinção para permitir uma implementação do protocolo apropriada ao recurso e compreende-se que a coleta de dados e/ou de amostras pode ser limitada em determinados ambientes hospitalares. As análises observacionais serão estratificadas de acordo com as amostras e os dados disponíveis.

Em todos os casos, uma ficha clínica proporcional (CRF em papel ou “eCRF” eletrônico baseada na web) será preenchida.

As camadas incluídas neste protocolo são:

* **Camada 0 (Coleta de dados clínicos apenas)** – Os dados clínicos serão coletados, mas não serão obtidas amostras biológicas para fins de pesquisa. O conjunto de dados clínicos mínimo resumirá o episódio e o desfecho da doença, com a opção de coletar dados clínicos detalhados adicionais em intervalos frequentes, de acordo com os recursos/necessidades locais.
* **Camada 1 (Amostra biológica única)** - As amostras clínicas serão coletadas no dia da inclusão (Dia 1; idealmente na apresentação inicial a uma unidade de atenção à saúde). As informações clínicas serão coletadas na inclusão e na alta.
* **Camada 2 (Amostragem biológica seriada)** - As amostras e os dados clínicos serão coletados no dia da inclusão (Dia 1; idealmente na apresentação inicial a uma unidade de atenção à saúde) e, então, em dias alternados nas primeiras 2 semanas, então semanalmente até a resolução da doença ou a alta hospitalar e novamente aos 3 e 6 meses após a inclusão.
* **Camada 3 (Farmacocinética populacional** de drogas antimicrobianas/imunomoduladoras)

Cada centro recrutará em uma determinada camada. Isso será registrado no arquivo do centro “Formulário de Registro da Camada”. Alterações na camada ativa em um determinado centro serão documentadas pelo IP.

Camada 0 - Coleta de Dados Apenas

Amostragem Biológica Única/Limitada da Camada 1

Amostragem Biológica Seriada da Camada 2

Camada 3 Farmacocinética Populacional
de antimicrobianas / imunomoduladoras

Disponibilidade de Recursos Locais

Número de casos incluídos

**Figura 1**. Abordagem em camadas para o recrutamento em ambientes hospitalares com diferentes recursos. Esta informação é incluída para demonstrar a integração deste estudo com outros estudos seguindo a mesma abordagem em outras partes do mundo.

## 1.8 Critérios de Entrada

Este estudo incluirá pacientes elegíveis (crianças e adultos) que apresentam infecção confirmada ou suspeita por um patógeno relevante aos objetivos do estudo. O recrutamento de pacientes com dados do Dia 1 (inclusão) é a prioridade. A equipe do estudo local determinará se a confirmação laboratorial da infecção é exigida antes da inclusão.

O acompanhamento diário e as visitas convalescentes dos pacientes (Tabela 1 - Camada 2) devem proceder de acordo com os recursos locais.

**Critério de inclusão**

Nova infecção por Coronavírus (nCoV) suspeita ou comprovada como o principal motivo de hospitalização.

**Critérios de exclusão:**

Diagnóstico confirmado de um patógeno não relacionado aos objetivos deste estudo e ausência de indicação ou de probabilidade de infecção concomitante com um patógeno relevante.

Recusa pelo participante, pai ou representante apropriado.

# 2. Desenho do estudo

Este protocolo é para um estudo de coortes prospectivo observacional.

## 2.1 Tamanho da Amostra

Este é um estudo descritivo de uma síndrome, que pode ser causada por vários diferentes patógenos conhecidos ou pouco compreendidos. Portanto, o tamanho da amostra não é determinado prospectivamente. O recrutamento de participantes dependerá do surgimento e disseminação dos vários patógenos e dos recursos disponíveis para os centros de recrutamento. O tamanho da amostra variará para cada local, mas deve ser o maior possível e, de preferência, sem limite, para registrar o máximo de dados clínicos possível no início do surto.

Este protocolo será aberto em centros com aptidão e capacidade de recrutar para qualquer camada de intensidade do estudo. O estudo não tem data final definida.

# 3. Métodos

## 3.1 Identificação de Possíveis Pacientes

No hospital, os possíveis participantes serão identificados por meio de trabalhadores do hospital, mediante apresentação em centros de recrutamento e por meio agências de saúde pública. Quando os recursos limitarem o número de pacientes incluídos para menos que o número de pacientes que se apresentarem, os centros devem estabelecer procedimentos para minimizar o viés na seleção dos participantes.

## 3.2 Abordagem dos Possíveis Participantes

Os pacientes somente serão considerados para inclusão se medidas locais apropriadas de controle e prevenção de infecção estiverem em vigor e puderem ser mantidas.

Quando for decidido que a amostragem biológica pode ser realizada com segurança e o consentimento apropriado tiver sido obtido, as amostras coletadas precocemente podem ser mais úteis para a identificação ou a avaliação dos fatores de risco para progressão da doença em um ponto de decisão clinicamente relevante. Portanto, é desejável iniciar a amostragem o mais cedo possível durante a doença de um paciente.

Quando os pacientes não tiverem capacidade de consentir com a participação, um representante/consultor/pai/guardião apropriado será abordado pela equipe treinada em procedimentos de consentimento, a qual protege os direitos do paciente e adere aos princípios éticos da Declaração de Helsinque. A equipe explicará os detalhes do estudo ao participante ou ao pai/guardião/consultor e dará tempo para que discutam e façam perguntas. A equipe revisará o termo de consentimento livre e esclarecido com a pessoa que forneceu o consentimento e se esforçará para garantir a compreensão do conteúdo, incluindo os procedimentos do estudo, os riscos, os benefícios, o direito de se retirar e as alternativas à participação. A parte que consentir será solicitada a assinar e datar um termo de consentimento livre e esclarecido. Se o paciente for uma criança, a pessoa com responsabilidade parental e a criança, se competente, devem fornecer o consentimento/ assentimento.

Em vista da importância das amostras iniciais, os participantes ou seu pai/guardião/consultor poderão consentir e começar a participar do estudo imediatamente, se assim o desejarem. Aqueles que preferirem mais tempo para considerar a participação serão abordados novamente após um tempo acordado, normalmente um dia, para discutir adicionalmente.

Um surto envolvendo um patógeno de interesse de saúde pública ou pandêmico é uma emergência. Pacientes que são incapazes de fornecer o consentimento em situações de emergência são uma exceção à regra geral do consentimento livre e esclarecido na pesquisa clínica. Isso é claramente reconhecido na Declaração de Helsinque (2008). O processo de consentimento cumprirá com os princípios de Boas Práticas Clínicas e com as leis que regulam a pesquisa clínica no centro de recrutamento.

Para os estudos que coletam ou recolhem dados anonimizados apenas, que normalmente são coletados como parte da rotina, o consentimento do tratamento pode não ser exigido.

### Estudo piloto interno

Um estudo piloto interno coletará apenas os dados que estão sendo registrados ou gerados como parte do tratamento clínico de rotina (por exemplo, resultados de microbiologia). Nós buscaremos o consentimento, seja ele adiado, por procuração ou assentimento, a fim de testar os processos dentro do Protocolo de Caracterização Clínica abrangente, o que inclui a obtenção de consentimento.

Todos os pacientes serão tratados de acordo com as exigências clínicas, independentemente de sua participação no estudo.

## 3.3 Padrão de Tratamento

A prestação de tratamento variará de acordo com o centro e o médico responsável pelo tratamento. Não é possível definir um único padrão de tratamento e, portanto, definir quais amostras serão coletadas como parte do tratamento médico e quando. Os participantes deste estudo podem ter amostras coletadas além das exigidas para o tratamento médico. É improvável que os resultados dos testes realizados nas amostras de pesquisa beneficiem a saúde dos participantes.

## 3.4 Coleta e Amostragem dos Dados dos Pacientes

As amostras e os dados serão coletados de acordo com a abordagem em camadas do protocolo, os recursos disponíveis e o peso do paciente, para evitar amostragem de volume excessivo de crianças, pessoas jovens e adultos pequenos.

As amostras exigidas para o tratamento clínico terão sempre prioridade sobre as amostras coletadas para os testes de pesquisa. As alíquotas ou amostras para fins de pesquisa nunca devem comprometer a qualidade ou a quantidade das amostras exigidas para o tratamento médico. Sempre que possível, a coleta das amostras de pesquisa deve ser programada para coincidir com a amostragem clínica. A equipe de pesquisa será responsável por compartilhar o protocolo de amostragem com os profissionais de atenção à saúde que apoiam o tratamento do paciente a fim de minimizar a interrupção do tratamento de rotina e evitar procedimentos desnecessários.

Algumas amostras devem ser processadas e armazenadas a -80°C (Tabela 1). Nós reconhecemos que o armazenamento a -80°C não está disponível em todos os centros. Nesse caso, armazenar na temperatura mais baixa disponível e a pelo menos -20°C.

Para pacientes que apresentam FHV, como vírus Ebola, a amostragem biológica será, às vezes, limitada a volumes extras de sangue coletados em momentos para coincidir com quando o sangue está sendo coletado para fins clínicos e a critério da equipe clínica apenas.

## 3.5 Cronogramas de Coleta de Amostra e Dados - Tabelas 1, 2 e 3

Tabela 1. Amostras propostas a serem obtidas.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **EXIGÊNCIAS** | **Amostras** | **Processamento/ armazenamento** | **Objetivo** |
| TERMO DE CONSENTIMENTO |  | Arquivo do centro |  |
| CONJUNTO DA AMOSTRA ÚNICA COLETADA NO RECRUTAMENTO | Amostras do patógeno: Urina (até 10 ml) Fezes (até 10 ml) ou esfregaço retal; amostras respiratórias [esfregaço de nariz e garganta combinado E aspirado endotraqueal se intubado E, quando os recursos permitirem, aspirado nasofaríngeo (ANF) OU (se ANF impossível) fluido nasal e esfregaço de garganta]; amostras de locais/feridas infectadas. Armazenar também qualquer resíduo das amostras coletadas para o tratamento clínico. | Alíquota armazenada a -80°C\* | Estudos de patógenos para revelar alterações no patógeno durante a infecção e durante a disseminação entre indivíduos detectam o desenvolvimento de resistência.  |
| Amostra de sangue no tubo de soro (coagulado) (pacientes > 40 kg apenas) | Centrifugar a 1500g por 10 minutos.Soro (3 alíquotas a -80°C\*) | Teste para mediadores e possíveis biomarcadores |
| Sorologia para detectar o desenvolvimento de anticorpos |
| Amostra de sangue no tubo de EDTA | Centrifugar a 1500g por 10 minutos a 4°C.Plasma (3 alíquotas a -80°C\*) | Teste para mediadores, metabólitos e possíveis biomarcadoresTeste para os níveis da droga. |
| Extrair o RNA/DNA do patógeno causador e de outros patógenos circulantes. |
| Fração celular (1 alíquota a -80°C\*) | Extrair o DNA do hospedeiro para estudos genômicos |
| Extrair o RNA/DNA do patógeno causador e de outros patógenos circulantes; frações celulares remanescentes da pesquisa ou amostras clínicas podem ser utilizadas para o isolamento de CMSP, se viável. |
| Amostra de sangue no tubo de RNA sérico (por exemplo, TempusTM ou PAXgene®) | Congelar a -20°C; transferir para -80°C após 24h quando possível | Análise por microarranjo e CAGE do transcriptoma de células imunes do hospedeiro |
| Amostra de líquido cefalorraquidiano (se houver suspeita de doença no SNC)  Se, após o recrutamento, uma punção lombar for clinicamente indicada, uma amostra adicional de até 5 ml será coletada em um tubo estéril universal, desde que o médico supervisor considere apropriado.Qualquer LCR residual das amostras coletadas como parte do tratamento clínico de rotina será coletado e armazenado, se disponível. | 3 alíquotas armazenadas a -80°C\* | Extrair o RNA/DNA dos patógenos causadores e de outros patógenos circulantes para testes moleculares, estudos genômicos e isolamento viral |
| Realizar testes sorológicos para anticorpos específicos para o patógeno |
| Teste para mediadores, metabólitos e possíveis biomarcadores |
| FICHA CLÍNICA | Preencher a CRF PRINCIPAL ou o PROTOCOLO DE HISTÓRIA NATURAL DA OMS (dependendo dos recursos locais)Para FHVs, coletar qualquer quantidade de dados clínicos, por exemplo <50 casos. | Arquivo do centro | Dados clínicos |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| AMOSTRAS SERIADAS DURANTE TODA A DOENÇA AGUDA, AMOSTRAS CONVALESCENTES QUANDO POSSÍVEL | Amostras do patógeno: Urina (até 10 ml) Fezes (até 10 ml) ou esfregaço retal; amostras respiratórias [esfregaço de nariz e garganta combinado E aspirado endotraqueal se intubado E, quando os recursos permitirem, aspirado nasofaríngeo (ANF) OU (se ANF impossível) fluido nasal e esfregaço de garganta; amostras de locais/feridas infectadas. Armazenar também qualquer resíduo das amostras coletadas para o tratamento clínico. | Congelar a -80°C | Estudos de patógenos para revelar alterações no patógeno durante a infecção e durante a disseminação entre indivíduos detectam o desenvolvimento de resistência. |
| Amostra de sangue no tubo de soro (coagulado) (pacientes > 40 kg apenas) | Centrifugar a 1500g por 10 minutos.Soro (3 alíquotas a -80°C\*) | Teste para mediadores e possíveis biomarcadores |
| Sorologia para detectar o desenvolvimento de anticorpos |
| Amostra de sangue em EDTA | Centrifugar a 1500g por 10 minutos a 4°C.Plasma (3 alíquotas a -80°C\*)Fração celular (1 alíquota a -80°C\*) | Teste para mediadores, metabólitos e possíveis biomarcadoresTeste para os níveis da droga. |
| Sorologia para detectar o desenvolvimento de anticorpos |
| Extrair o RNA/DNA do patógeno causador e de outros patógenos circulantes. |
| Fração celular (1 alíquota a -80°C\*) | Extrair o RNA/DNA do patógeno causador e de outros patógenos circulantes; frações celulares remanescentes da pesquisa ou amostras clínicas podem ser utilizadas para o isolamento de CMSP, se viável. |
| Amostra de sangue no tubo de RNA sérico | Congelar a -20°C; transferir para -80 após 24h quando possível | Análise por microarranjo e CAGE do transcriptoma de células imunes do hospedeiro |
| Amostra de líquido cefalorraquidiano (se houver suspeita de doença no SNC)  Se, após o recrutamento, uma punção lombar for clinicamente indicada, uma amostra adicional de até 5 ml será coletada em um tubo estéril universal, desde que o médico supervisor considere apropriado.Qualquer LCR residual das amostras coletadas como parte do tratamento clínico de rotina será coletado e armazenado, se disponível. | 3 alíquotas armazenadas a -80°C\* | Extrair o RNA/DNA dos patógenos causadores e de outros patógenos circulantes para testes moleculares, estudos genômicos e isolamento viral |
| Realizar testes sorológicos para anticorpos específicos para o patógeno |
| Teste para mediadores, metabólitos e possíveis biomarcadores  |
| DADOS CLÍNICOS SERIADOS | Preencher o FORMULÁRIO DE REGISTRO DIÁRIO DO ISARIC | Arquivo do centro | Dados clínicos |
| AMOSTRAS ADICIONAIS PARA ESTUDOS DE FARMACOCINÉTICA POPULACIONAL | Amostra de sangue em tubos de EDTA ou flúor e oxalato | Centrifugar a 1500g por 10 minutos 4°C.Plasma (2 alíquotas a -80°C\*) | Teste para os níveis da droga. Armazenar a alíquota para outros estudos. |

\*congelar a -80°C quando possível, ou pelo menos a -20°C. #A análise detalhada do patógeno será organizada pelas autoridades locais, os médicos ou o laboratório de referência.

Tabela 2. Padrão de amostragem - Recrutamento do Paciente

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  | Amostras seriadas. |  |
|  | Recrutamento | Semana 1 | Semana 2 |  | Amostras adicionais | Amostras convalescentes |
| Dia | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | Semanalmente até no máx 100 dias | 3 meses e 6 meses após o recrutamento |
| >40kg | R |  | S |  | S |  | S |  | S |  | S |  |  |  |  | S | C |
| 20 a 40kg | R |  | S |  | S |  | S |  | S |  | S |  |  |  |  | S | C |
| 10 a 20kg | R |  | S |  | S |  | S |  | S |  | S |  |  |  |  | S | C |
| 4 a 10kg | R |  | S |  | S |  | P |  | S |  | P |  |  |  |  | S | C |
| <4kg | R |  | S |  | S |  | P |  | S |  | P |  |  |  |  | S | C |
| Prioridade da amostra | 1 |  | 2 |  | 5 |  | 7 |  | 3 |  | 8 |  |  |  |  | 6 | 4 |

R = amostras do recrutamento. S = amostras seriadas, incluindo amostras do patógeno; P = amostras do patógeno da pesquisa apenas; C = amostras convalescentes (consulte a Tabela 3). Caso as limitações de recursos locais exijam que a frequência de amostragem diminua, as amostras serão priorizadas conforme mostrado (1=prioridade mais elevada). A amostragem seriada será interrompida quando a doença aguda for resolvida ou o paciente receber alta hospitalar: as amostras seguintes serão a amostra de sangue aos 3 meses e 6 meses após o recrutamento.

Tabela 3. Volumes de amostra por peso do paciente

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Peso | Amostras no recrutamento (R) | Amostras seriadas (S) | Amostras convalescentes | Volume total de sangue coletado |
| >40kg | 9ml (3x3 ml) de sangue em EDTA3ml de sangue no tubo de soro (coagulado)3ml de sangue no tubo de RNA séricoAmostras do patógeno da pesquisa | 3ml de sangue em EDTA3ml de sangue no tubo de soro (coagulado)3ml de sangue no tubo de RNA séricoAté 3 amostras adicionais de 1 ml em tubos de EDTA ou flúor e oxalato distribuídas por todo o cronograma de administração para os estudos de farmacocinética/farmacodinâmica.Amostras do patógeno da pesquisa | 3ml de sangue em EDTA3ml de sangue no tubo de soro (coagulado)3ml de sangue no tubo de RNA séricoAmostras do patógeno da pesquisa | Máximo em qualquer dia: 15ml (0,38ml/kg)Máximo em quaisquer 4 semanas: 96ml (máximo de 2,4ml/kg) |
| 20 a 40kg | 6ml (3x2 ml) de sangue em EDTA3ml de sangue no tubo de soro (coagulado)3ml de sangue no tubo de RNA séricoAmostras do patógeno da pesquisa | 1ml de sangue em EDTA2ml de sangue no tubo de RNA séricoAté 3 amostras adicionais de 0,5ml em tubos de EDTA ou flúor e oxalato distribuídas por todo o cronograma de administração para os estudos de farmacocinética/farmacodinâmica.Amostras do patógeno da pesquisa | 1ml de sangue em EDTA3ml de sangue no tubo de soro (coagulado)2ml de sangue no tubo de RNA séricoAmostras do patógeno da pesquisa | Máximo em qualquer dia: 12ml (0,6ml/kg)Máximo em quaisquer 4 semanas: 42ml (máximo de 2,1ml/kg) |
| 10 a 20kg | 2ml (2x1 ml) de sangue em EDTA2ml de sangue no tubo de soro (coagulado)2ml de sangue no tubo de RNA séricoAmostras do patógeno da pesquisa | 1ml de sangue em EDTA1ml de sangue no tubo de RNA séricoAté 3 amostras adicionais de 0,2ml em tubos de EDTA ou flúor e oxalato distribuídas por todo o cronograma de administração para os estudos de farmacocinética/farmacodinâmica.Amostras do patógeno da pesquisa | 1ml de sangue em EDTA1ml de sangue no tubo de soro (coagulado)1ml de sangue no tubo de RNA séricoAmostras do patógeno da pesquisa | Máximo em qualquer dia: 6ml (0,6ml/kg)Máximo em quaisquer 4 semanas: 23,6ml (máximo de 2,36ml/kg) |
| 4 a 10kg | 1ml de sangue em EDTA1ml de sangue no tubo de soro (coagulado)ml de sangue no tubo de RNA séricoAmostras do patógeno da pesquisa | 1ml de sangue em EDTAAté 3 amostras adicionais de 0,2ml em tubos de EDTA ou flúor e oxalato distribuídas por todo o cronograma de administração para os estudos de farmacocinética/farmacodinâmica.Amostras do patógeno da pesquisa | 1ml de sangue em EDTA1ml de sangue no tubo de soro (coagulado)Amostras do patógeno da pesquisa | Máximo em qualquer dia: 2ml (0,5ml/kg)Máximo em quaisquer 4 semanas: 9,4ml (máximo de 2,35ml/kg) |
| < 4kg | 0,5ml de sangue em EDTA0,1ml de sangue no tubo de soro (coagulado)ml de sangue no tubo de RNA séricoAmostras do patógeno da pesquisa | 0,2ml de sangue em EDTAAté 3 amostras adicionais de 0,1ml em tubos de EDTA ou flúor e oxalato distribuídas por todo o cronograma de administração para os estudos de farmacocinética/farmacodinâmica.Amostras do patógeno da pesquisa | 0,2ml de sangue em EDTA0,2ml de sangue no tubo de soro (coagulado)Amostras do patógeno da pesquisa | Máximo em qualquer dia: 0,8ml (~0,27ml/kg)Máximo em quaisquer 4 semanas: 2,4ml (máximo de 2,4ml/kg) |
| Amostras do patógeno da pesquisa (todos os pacientes) | **Amostras do patógeno coletadas para fins de pesquisa apenas:**Em todos os pacientes com SARI ou infecção respiratória: esfregaço de nariz e garganta combinado, caso contrário, um esfregaço de garganta ou esfregaço nasofaríngeo isoladamenteEm todos os pacientes intubados que apresentam SARI ou infecção respiratória: aspirado endotraquealtambém quando os recursos permitirem em um caso respiratório:* 1. Aspirado nasofaríngeo (ANF) OU (se ANF impossível) fluido nasal e esfregaço de garganta
	2. Urina (até 10 ml em recipiente universal estéril, se disponível)
	3. Esfregaço retal ou fezes (até 10 ml em recipiente universal estéril ou em recipiente para amostras de fezes, se disponível)
	4. amostras/esfregaços de locais ou feridas infectadas.
 | Nenhum paciente administrará mais de 0,6ml/kg (>1% do volume de sangue) em qualquer dia ou mais de 2,4 ml/kg (aproximadamente 3% do volume de sangue) em qualquer período de quatro semanas (recomendações da MCRN). |
| LCR solicitado pelo médico | **Alíquota separada de Líquido cefalorraquidiano (LCR) coletada para fins de pesquisa apenas:**Quando uma punção lombar for clinicamente indicada e realizada em um bebê ou paciente mais velho, **uma amostra adicional de até 5ml de LCR** será coletada em um tubo estéril universal separado, desde que o médico supervisor considere apropriado. O volume de LCR coletado de uma criança mais jovem que um bebê ficará a critério do médico atendente.Qualquer LCR residual das amostras coletadas como parte do tratamento clínico de rotina será coletado e armazenado  | Consulte a tabela 4 (abaixo) para obter orientação sobre os volumes totais seguros de LCR a serem coletados na punção lombar  |
| Amostras do patógeno solicitadas pelo médico (todos os pacientes) | Quando possível, nós obteremos uma alíquota de qualquer volume de amostra residual e indesejado de amostras enviadas por médicos para a detecção do patógeno, incluindo as obtidas antes do recrutamento para o estudo: urina; fezes; amostras das vias aéreas (ANF, AET, LBA, escarro, esfregaço ENT); líquido cefalorraquidiano  |  |

Tabela 4. Orientação do Volume de Líquido Cefalorraquidiano

Estimativas da taxa de produção de LCR, volume total de LCR e volume de LCR seguro recomendado coletado na punção lombar para diferentes grupos etários. Retirado das diretrizes da British Infection Society para o diagnóstico e tratamento da tuberculose do sistema nervoso central em adultos e crianças (2009).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Idade | Taxa média de produção de LCR (ml/h) | Volume Total de LCR (ml) | Volume de LCR seguro a ser coletado na PL (ml) |
| Adultos | 22 | 150-170 | Máximo: 15-17 |
| Adolescente | 18 | 120-170 | Máximo: 12-17 |
| Criança jovem | 12 | 100-150 | Máximo: 10-15 |
| Lactente | 10 | 60-90 | Máximo: 6-9 |
| Neonato a Termo | 1 | 20-40 | Máximo: 2-4 |

## 3.6 Procedimentos de Inclusão de Pacientes

Os pacientes que atenderem aos critérios de inclusão/exclusão e que tiverem fornecido o consentimento livre e esclarecido para participar diretamente, ou tiverem consentido por um pai/guardião ou cujos desejos foram declarados por um consultante, ou que seja adiado, por procuração ou assentimento, serão incluídos no o estudo.

Todos os pacientes terão as informações clínicas coletadas diretamente por meio de exames, incluindo uma revisão da história médica, de contato e de viagem, ou a partir das observações médicas disponíveis. As informações serão registradas na ficha clínica.

Na inclusão, os centros com recursos disponíveis irão:

1. Separar e armazenar uma alíquota de todas as amostras clínicas de rotina coletadas no período basal/apresentação, incluindo (conforme indicado) sangue, líquido cefalorraquidiano (se houver doença no SNC), locais/feridas infectadas, escarro, amostras das vias aéreas, urina e fezes ou esfregaço retal. Quaisquer amostras do patógeno da pesquisa que não tenham sido coletadas para o tratamento clínico serão coletadas.
2. Coletar uma amostra de sangue (0,8 - 15 ml, dependendo do peso).

O dia da coleta da amostra inicial será contado como o Dia 1. Todos os dias do estudo serão contados a partir deste ponto. Informações clínicas também serão coletadas na alta.

Durante a semana de ativação do teste para o estudo piloto interno, nós coletaremos apenas dados anônimos de pacientes que atendem aos critérios de seleção definidos no Apêndice A.

## 3.7 Ficha Clínica e Números do Paciente

Fichas Clínicas (CRFs) preenchidas após o registro no centro em <https://redcap.medsci.ox.ac.uk/> .

Os números do paciente consistem em um código do centro de 3 dígitos e um número do paciente de 4 dígitos. Os investigadores locais devem atribuir os números do paciente sequencialmente para cada centro, começando com 0001.  No caso de um centro único, recrutamento de pacientes em diferentes alas ou onde é difícil atribuir números sequenciais, é aceitável atribuir números em blocos.  Por exemplo, a Ala ambulatorial atribuirá números a partir de 0001.  A ala de hospitalização atribuirá números a partir de 5001.  O código de identificação do paciente é inserido na parte superior de cada folha.  Para ambientes hospitalares ou circunstâncias em que os recursos são limitados, é fornecida uma ficha clínica principal abreviada (CRF Rápida).

## 3.8 Procedimentos de Acompanhamento de Pacientes

Os procedimentos de acompanhamento (por exemplo, amostragem seriada) serão realizados apenas quando os recursos permitirem, de acordo com as descrições de amostragem da Camada 2 na Tabela 1. Os procedimentos de acompanhamento somente serão realizados se medidas de segurança biológica apropriadas puderem ser mantidas. Os centros incapazes de realizar o acompanhamento diário, conforme descrito abaixo, podem reduzir a frequência dos procedimentos de acompanhamento ou excluir o acompanhamento, se necessário.

A avaliação clínica e a amostragem regulares seguirão as diretrizes locais. Todos os pacientes terão informações clínicas adicionais registradas na ficha clínica para registrar eventos e tratamento apresentados durante a hospitalização e o desfecho. Algumas das amostras descritas abaixo coincidirão com o tratamento clínico. Seu número dependerá das diretrizes de tratamento aplicáveis, do médico responsável pelo tratamento e da saúde do paciente.

### Procedimentos para a amostragem seriada, conforme mostrado na tabela 2

Coleta de informações clínicas, amostra de sangue (volume dependente do peso - consulte a Tabela 3), urina, escarro (se possível), fezes ou esfregaço retal, local da infecção e amostras respiratórias.

### Procedimentos para a amostragem seriada do patógeno apenas, conforme mostrado na tabela 2

Coleta de informações clínicas, urina, escarro (se possível), fezes ou esfregaço retal, local da infecção e amostras respiratórias.

Uma vez que doença aguda for resolvida ou uma vez que os pacientes receberem alta hospitalar, a amostragem será descontinuada até as visitas de 3 meses e 6 meses. Todos os pacientes serão solicitados a retornar para uma visita convalescente e uma amostra de sangue aos 3 meses e 6 meses após o recrutamento.

A resolução da doença aguda é definida como: Clearance do patógeno das amostras apropriadas, retorno da resposta inflamatória sistêmica aos valores considerados "normais" e um dos seguintes: 1) recuperação de falha(s) de órgãos/necessidade de suporte de órgãos, 2) resolução da(s) queixa(s) apresentada(s), 3) retorno ao estilo de vida anterior à doença.

### Procedimento para a amostragem adicional para os estudos de farmacocinética/farmacodinâmica.

*[Quando um estudo farmacocinético for realizado concomitantemente com este protocolo]* Até 3 amostras adicionais podem ser obtidas em intervalos distribuídos por todo o cronograma de administração (idealmente incluindo uma amostra imediatamente antes de uma dose) da droga sendo estudada. A distribuição das amostras pode ser determinada caso a caso para se adequar ao tratamento clínico; desde que sejam registrados os tempos precisos de administração e o tempo preciso da amostragem de sangue, as amostras coletadas a qualquer momento serão úteis para análise utilizando métodos de farmacocinética populacional.

As amostras serão coletadas em conjunto com as exigidas para o tratamento clínico a fim de minimizar a intervenção específica da pesquisa. As amostras coletadas fora dos dias agendados podem ser utilizadas para os testes do estudo e devem ser registradas com a data exata da amostragem.

Para as amostras respiratórias para pacientes com SARI, um esfregaço de nariz e garganta combinado será coletado de todos os pacientes. Se um paciente for intubado, um aspirado endotraqueal também será coletado. Além disso, quando os recursos permitirem, um Aspirado nasofaríngeo (ANF) OU (se ANF impossível) uma amostra de fluido nasal e esfregaço de garganta também será coletada. Uma amostra de escarro será coletada quando houver tosse produtiva e o paciente for capaz de produzir uma.

Amostras do local da infecção são amostras de tecido, líquido ou esfregaço coletadas a partir de locais infectados, como uma orofaringe inflamada ou conjuntiva inflamada.

Os volumes residuais de todas as outras amostras coletadas para tratamento clínico serão armazenados.

## 3.9 Retirada de Pacientes

Os pacientes incluídos no estudo cuja doença é subsequentemente confirmada como resultado de uma infecção por um patógeno que não é relevante aos objetivos deste estudo e que não têm indicação ou probabilidade de infecção concomitante com um patógeno relevante serão retirados. Não será realizado acompanhamento adicional.

A autonomia do paciente para se retirar do estudo a qualquer momento deve ser respeitada

# 4. Amostras e Análises Laboratoriais

## 4.1 Amostragem de Amostras, Procedimentos de Armazenamento e Transporte

A seleção apropriada e a coleta oportuna de amostras de alta qualidade, procedimentos de armazenamento adequados e testes diagnósticos abrangentes garantirão a qualidade dos dados.

Os protocolos do hospital local serão utilizados para coletar e manusear amostras. A orientação sobre a coleta de amostras de pacientes que apresentam infecções emergentes pode ser encontrada no website da OMS.

Ao lidar com novos patógenos dos quais pouco se sabe sobre a transmissibilidade e/ou a virulência, deve-se tomar muito cuidado para garantir a segurança da equipe do hospital e de outros pacientes. A adesão estrita aos protocolos de coleta, biossegurança e equipamento de proteção individual (PPE) adequado é essencial. Os procedimentos de biossegurança serão de acordo com a política/orientação local, estarão de acordo com todas as regulações nacionais e/ou internacionais e serão aplicados à coleta, ao armazenamento, à transferência e ao manuseio laboratorial de amostras de pesquisa.

Patógenos emergentes ou reemergentes podem ser classificados como exigindo tratamento de segurança BSL2, BSL3 ou BSL4 e as diretrizes devem ser consultadas de acordo com o protocolo do hospital. Além disso, um agente emergente também pode ser avaliado pelo risco como uma ameaça à saúde animal e também pode ser regulado sob a ordem especificada de patógenos animais. Os laboratórios que planejam participar do estudo devem considerar como atenderiam a uma exigência de manusear as amostras de pesquisa além de amostras clínicas.

Todas as amostras coletadas devem ser rotuladas de acordo com a política do hospital local, com identificação apropriada (identificadores completos do paciente) e rotulagem de risco e idealmente marcadas com “PESQUISA DO ISARIC” com um marcador resistente a solvente. As amostras serão processadas de acordo com a tabela abaixo. Testes que não podem ser realizados no país podem ser exportados. As amostras enviadas aos laboratórios que não sejam as listadas no Protocolo e no Acordo de Transferência de Material serão anonimizadas com identificadores codificados exclusivos para proteger a identidade do paciente. É necessário aderir à orientação nacional para o transporte de amostras

As amostras clínicas serão rotuladas com informações padrão do hospital, incluindo a data, e enviadas com os formulários de solicitação de exame laboratorial padrão.

Os volumes residuais disponíveis após a conclusão dos testes clínicos e de pesquisa serão mantidos pelo laboratório.

## 4.2 Coleta de Dados Adicionais – Estudos de Farmacocinética/Farmacodinâmica

Quando os recursos locais permitirem, serão buscadas informações e amostras adicionais durante o tratamento com terapias antimicrobianas ou imunomoduladoras, a fim de investigar a relação entre a dose e as concentrações plasmáticas da droga, determinar a variabilidade na farmacocinética dos pacientes que recebem essas drogas e identificar os principais direcionadores farmacocinéticos dos desfechos farmacodinâmicos (medidos utilizando a carga do patógeno, marcadores inflamatórios, pontuações de severidade da doença ou toxicidade da droga). Essas informações serão coletadas no formulário de registro de farmacocinética e incluem os momentos precisos (até os minutos) da administração da droga e o momento preciso da amostragem de sangue.

As amostras obtidas serão divididas conforme exigido para a análise farmacocinética/farmacodinâmica de cada terapia antimicrobiana ou imunomoduladora prescrita; o volume de sangue a ser retirado não aumentará.

## 4.3 Processamento da Amostra

As amostras somente serão processadas se a contenção biológica autorizada e as instalações laboratoriais apropriadas ao patógeno relevante estiverem presentes

## 4.4 Uso de Amostras Armazenadas

O acesso às amostras para análises adicionais será governado por um comitê composto pelos investigadores clínicos principais e investigadores científicos deste estudo (o Comitê de Acesso aos Dados e Materiais), em colaboração com os centros de recrutamento individuais. Os dados anonimizados vinculados gerados durante o curso desses estudos podem ser compartilhados entre os investigadores. Cada centro local manterá seus próprios dados.

Quando possível e dentro das restrições da lei internacional e das exigências específicas das aprovações éticas e de gerenciamento institucionais locais, os dados serão compartilhados centralmente em um banco de dados mestre mantido em Oxford, que será totalmente compatível com os processos padrão de gerenciamento de dados e as regulações locais. Esse banco de dados será mantido em servidores. O acesso aos dados para os investigadores externos será revisado pelo comitê de acesso aos dados e materiais.

As amostras serão armazenadas apenas em instalações de contenção que possuam medidas de segurança biológica apropriadas e tenham recebido a autorização necessária para armazenar amostras (de acordo com as regulações nacionais para o patógeno sendo estudado).

## 4.5 Uso Futuro das Amostras

As amostras coletadas serão utilizadas para os fins deste estudo, conforme declarado no protocolo, e consentidas para uso futuro. O formulário de consentimento padrão solicitará o consentimento dos participantes de pesquisa para o armazenamento da amostra e/ou a exportação de amostras específicas para instituições colaboradoras em investigações que não possam ser realizadas localmente. Quaisquer planos propostos de utilizar amostras que não sejam as investigações detalhadas neste protocolo serão submetidos aos comitês de ética relevantes antes de quaisquer testes. Os centros colaboradores devem ter medidas de segurança biológica apropriadas e aprovações regulatórias para receber as amostras.

Qualquer banco de dados detalhando dados clínicos identificará os participantes por um número do participante apenas. Os nomes do participante ou quaisquer outros detalhes de identificação NÃO serão incluídos. Os dados podem ser utilizados isoladamente ou em combinação com dados de estudos relacionados em análises secundárias. Os dados estão hospedados no REDCap, uma plataforma da web segura para criar e gerenciar bancos de dados e pesquisas online.

# 5. Relatórios de Tratamento Médico e Segurança

## 5.1 Tratamento Médico

O tratamento médico será de acordo com o padrão de tratamento no centro de tratamento e não é uma parte deste protocolo de pesquisa. As intervenções da pesquisa incluem apenas a coleta de informações clínicas e amostras e, portanto, a notificação de eventos adversos não é aplicável, uma vez que não há intervenção.

# 6. Gerenciamento de Dados

## 6.1 Coleta de Dados

Os dados clínicos e laboratoriais serão coletados durante todo o período da doença aguda, de acordo com os recursos locais. Sempre será dada prioridade à coleta de informações clínicas. Os dados da pesquisa serão integrados o máximo possível com as informações disponíveis nos arquivos hospitalares e regulatórios. Os dados clínicos serão coletados localmente com a CRF relevante para SARI, FHV, SNC ou outras infecções emergentes de interesse de saúde pública e serão preenchidos por uma equipe do estudo, conforme apropriado. Os dados serão anonimizados no centro e um número do estudo será emitido.

## 6.2 Tratamento dos Dados

Quando disponíveis, os dados coletados pela equipe de cada centro serão submetidos eletronicamente para um banco de dados online protegido. Os dados anonimizados podem ser inseridos pela equipe do estudo para minimizar a carga de trabalho sobre a equipe clínica do centro. As verificações de qualidade serão incorporadas ao sistema de tratamento de dados e haverá verificações de controle de qualidade dos pontos críticos dos dados inseridos nas CRFs para garantir a padronização e a validade dos dados coletados. As identidades dos pacientes serão protegidas e suas informações mantidas em segurança. Os registros mantidos não incluirão quaisquer informações que permitam a identificação dos pacientes.

Para o Protocolo de Caracterização Clínica, o acesso ao sistema de entrada de dados será protegido por nome de usuário e senha. O nome de usuário e a senha serão atribuídos durante o processo de registro para os Investigadores do Centro individuais. Toda transferência eletrônica de dados entre o centro do estudo e o banco de dados será protegida por nome de usuário e senha. Cada centro manterá um arquivo do estudo, incluindo um protocolo, a documentação da aprovação da ética e as CRFs em papel. Uma lista de participantes será utilizada em cada centro do estudo para corresponder com os códigos de identificação no banco de dados para os pacientes individuais, a fim de registrar os desfechos clínicos e fornecer quaisquer pontos de dados ausentes.

A Lista de Participantes (registro de inclusão) é mantida localmente e não deve ser transferida para nenhum outro local. Os centros compilarão um registro de inclusão, incluindo o nome do paciente, a data de nascimento, o número de identificação do hospital e o número do estudo exclusivo. Os dados subsequentes serão identificados pelo número exclusivo do estudo do paciente apenas. O registro da inclusão e os dados do estudo serão mantidos separadamente.

## 6.3 Acesso aos Dados e Compartilhamento de Dados

Este estudo irá aderir às políticas de pesquisa do ISARIC (International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium, www.isaric.org). Um princípio fundamental deste trabalho é que os investigadores clínicos que contribuem com os esforços da pesquisa, geralmente em circunstâncias extremamente difíceis, devem receber pleno reconhecimento por seus esforços e pela oportunidade de acessar os dados e as amostras. A propriedade de quaisquer dados transferidos para a eCRF e o banco de dados centralizado será mantida pelo centro que contribuiu com eles. Todas as análises dos dados agrupados serão realizadas com o consentimento explícito de cada centro que contribuiu.

Os dados e resultados da análise laboratorial central de pacientes individuais estarão disponíveis para os médicos que cuidam desses pacientes o mais rápido possível. Muitas vezes, isso pode não ocorrer a tempo de afetar as decisões de tratamento. Os dados da pesquisa serão compartilhados com as autoridades de saúde pública, conforme necessário.

## 6.4 Qualidade dos Dados

Vários procedimentos para garantir a qualidade dos dados e a padronização do protocolo ajudarão a minimizar o viés. Esses incluem:

* Um dicionário de dados detalhado definirá os dados a serem coletados na ficha clínica;
* As verificações de qualidade serão incorporadas ao sistema de tratamento de dados e haverá verificações de qualidade dos pontos críticos dos dados inseridos nas CRFs para garantir a padronização e a validade dos dados coletados;

As consultas de dados podem ser geradas, dependendo da disponibilidade de recursos. Quaisquer informações que não estejam disponíveis para o investigador não serão consideradas ausentes. Não serão feitas suposições para os dados ausentes.

### 6.4.1 Monitoramento

O monitoramento dos dados será realizado em um subgrupo (até 5%) de casos selecionado randomicamente, por meio de discussão com o investigador do centro, para discutir técnicas de coleta de dados. Visitas diretas ao centro não serão viáveis, dado o escopo do estudo.

# 7. Considerações Éticas

Este estudo deve ser realizado durante um surto da doença ou apresentação de casos da doença de interesse de saúde pública. Esta é uma situação de pesquisa desafiadora, porque se situa na área entre o tratamento clínico, a saúde pública e a pesquisa clínica (Revisão Ética da OMS na Reunião de Especialistas em Surto de Doenças 2009). Normalmente, as atividades de pesquisa são definidas por qualquer coisa realizada fora do tratamento clínico padrão. Nessas situações, pode não haver diretrizes padrão ou protocolos de tratamento definitivos e, portanto, geralmente há pouca diferença entre o que pode beneficiar os pacientes e o que é muito importante para a construção de conhecimento sobre a patogênese da doença para orientar o tratamento e o manejo futuros.

O tratamento médico dos participantes deste estudo nunca deve ser comprometido pelos procedimentos do estudo. Sempre será dada prioridade às amostras exigidas para o tratamento médico. A amostragem da pesquisa nunca deve comprometer a quantidade ou a qualidade das amostras coletadas para o tratamento médico, nem criar um desvio significativo das equipes clínicas do tratamento diário dos pacientes.

## 7.1 Regulações, Diretrizes e Revisão de Ética

Este estudo será realizado em conformidade com os princípios estabelecidos na Declaração de Helsinque. Quando aplicáveis, os princípios de Boas Práticas Clínicas (ICH 1996) e outras regulações e diretrizes aplicáveis serão utilizadas para orientar os procedimentos e as considerações.

Este protocolo será revisado e aprovado pelos comitês de ética em pesquisa e regulatórios exigidos pelo centro de recrutamento e pelo patrocinador do estudo. Não serão incluídos pacientes até que todas as aprovações tenham sido obtidas para o centro aplicável.

## 7.2 Consentimento Livre e Esclarecido

Os termos de consentimento serão fornecidos em inglês simples. Os participantes não alfabetizados terão o termo de consentimento lido na presença de uma testemunha, que assinará para verificar a leitura exata do termo e a concordância do participante. Para participantes que não são capazes de compreender o idioma dos termos disponíveis, serão feitas traduções juramentadas quando possível. Se não for possível preparar uma tradução em um idioma exigido, serão utilizadas a tradução verbal do documento e a discussão do consentimento (se exigido). Nesse caso, o tradutor pode atuar como testemunha do consentimento e assinar o termo de consentimento para que os pacientes que não são capazes de ler o idioma dos termos não sejam excluídos desta pesquisa.

No caso de participantes adultos que não são capazes de fornecer o consentimento livre e esclarecido devido ao estado mental ou físico, os desejos do participante podem ser declarados por um consultor apropriado, de acordo com a política do centro sobre a obtenção do consentimento para procedimentos médicos. Se, durante o curso do estudo, o estado do participante mudar de forma que ele possa considerar o consentimento de maneira independente, o consentimento livre e esclarecido deve ser discutido e obtido.

Os pais ou guardiões de crianças com menos de 16 anos de idade fornecerão o seu consentimento. A equipe do estudo que obtém o consentimento considerará a capacidade da criança de compreender os princípios do estudo e discutirá o estudo com a criança na linguagem apropriada para a idade. Quando apropriado, as crianças serão convidadas a fornecer o assentimento, que será registrado no termo de consentimento livre e esclarecido. O direito de se retirar a qualquer momento sem impacto negativo será reforçado com a criança e seu pai/guardião. Se as regras do Reino Unido sobre o consentimento de pessoas jovens para fins de pesquisa forem alteradas durante o período deste estudo para permitir o consentimento de menores competentes, então essas novas regras serão aplicadas a este estudo sem emenda adicional.

Uma cópia do termo de consentimento livre e esclarecido será entregue à pessoa que fornecer o consentimento.

## 7.3 Alternativas à Participação e Retirada

Os possíveis participantes podem recusar a participação neste estudo livremente ou se retirar da participação em qualquer ponto sem sofrer qualquer desvantagem implícita ou explícita. Todos os pacientes serão tratados de acordo com a prática padrão, independentemente de sua participação.

## 7.4 Riscos para os Participantes

**Inconveniência.**

 A participação neste estudo de pesquisa representa um risco mínimo de inconveniência por meio de visitas domiciliares e visitas de comparecimento e acompanhamento. A compensação apropriada pelos custos de viagem para comparecer às visitas de acompanhamento e para o momento das visitas de comparecimento será fornecida de acordo com as políticas padrão do patrocinador.

**Flebotomia.**

Os participantes podem ter sangue coletado com mais frequência do que o exigido para o padrão de tratamento. A flebotomia pode estar associada à dor no local da coleta e raramente à infecção. Os volumes de coleta de sangue diários foram restringidos de acordo com o peso, para que a amostragem clínica e de pesquisa combinada esteja dentro dos limites recomendados. O desconforto será minimizado com a equipe especializada obtendo as amostras de sangue e combinando a amostragem da pesquisa com a amostragem clínica de rotina, quando possível, o que normalmente ocorre diariamente em pacientes doentes no hospital.

**Desconforto dos esfregaços respiratórios.**

A coleta de esfregaços respiratórios pode causar desconforto transitório. O desconforto e o risco serão minimizados pelo uso de equipe clínica experiente em cada centro e as amostras serão coletadas ao mesmo tempo que as amostras clínicas, a fim de minimizar esses riscos.

**Desconforto da punção lombar**

A coleta de líquido cefalorraquidiano com punção lombar somente será realizada se clinicamente indicado, conforme decidido pelo médico responsável. As investigações clínicas são a prioridade, com qualquer amostra remanescente coletada para uso na pesquisa. É fornecida orientação sobre o volume total diário seguro recomendado de LCR a ser coletado em diferentes grupos etários (Tabela 4). A punção lombar pode estar associada ao desconforto no local da inserção da agulha, cefaleia e, raramente, sangramento ou infecção.

**Achados incidentais nos testes genéticos.**

 Este estudo inclui testes genéticos para identificar variantes genéticas do hospedeiro associadas à progressão da doença ou severidade. Há uma chance muito pequena de que esses testes possam resultar na descoberta incidental de informações relevantes para a saúde do participante. Uma vez que as amostras serão analisadas anonimamente em lotes e, geralmente, em laboratórios não clínicos com técnicas de investigação, nós não tentaremos identificar e informar os participantes de quaisquer resultados dos testes genéticos. Se nós o fizéssemos, haveria um risco considerável de danos acidentais na forma de ansiedade e desconforto desnecessários.

**Riscos específicos para pacientes com FHV**

Os participantes com FHV podem estar em risco aumentado de sangramento nos locais da punção venosa. A decisão de realizar a punção venosa para fins de pesquisa somente será realizada após discussão com o médico atendente e somente se a punção venosa não for considerada risco inaceitável para o paciente e/ou a equipe. Quando em risco, a punção venosa será minimizada limitando a punção venosa da pesquisa para coincidir com a punção venosa clínica.

## 7.5 Benefícios para os Participantes

Não haverá benefício direto para os participantes da pesquisa. O estudo pode incluir amostragem biológica, além da amostragem exigida para o tratamento médico. Os resultados dos testes realizados nessas amostras podem não contribuir para melhorar a saúde do participante. Os resultados deste estudo não estarão disponíveis a tempo de contribuir para o tratamento do participante. Quando possível, os resultados dos testes com possível relevância para o tratamento do paciente serão informados ao participante e/ou ao médico responsável pelo tratamento. A viabilidade disso dependerá dos recursos locais. Alguns ensaios não podem beneficiar imediatamente o paciente porque os dados precisarão ser agrupados com outros ou porque os ensaios levam tempo.

## 7.6 Participação em Outros Estudos de Pesquisa / Inclusão Concomitante

Particularmente no caso de infecções emergentes, é provável que outros projetos de pesquisa, incluindo estudos clínicos, também recrutem participantes deste estudo. De fato, é importante que eles o façam e foi feito um grande esforço para garantir que este estudo observacional seja compatível com, e complementar a, outros possíveis projetos de pesquisa.

## 7.7 Confidencialidade

Este estudo será realizado pela equipe clínica e os envolvidos no estudo garantirão a manutenção da privacidade e da confidencialidade de cada participante do estudo. Os participantes não serão identificados em nenhum dos relatórios publicados deste estudo. Todos os registros serão mantidos em sigilo na medida prevista pela lei internacional e local. Todas as amostras laboratoriais, formulários de avaliação, relatórios, protocolo do estudo, documentação, dados e todas as outras informações geradas serão mantidas em sigilo absoluto. Não serão liberadas informações sobre o estudo ou dados a terceiros não autorizados.

Os registros médicos em papel e eletrônicos podem ser acessados durante o estudo para confirmar, verificar ou completar as informações clínicas fornecidas na ficha clínica.

Os arquivos do centro sempre estarão acessíveis apenas à equipe clínica e de pesquisa. Será solicitado o consentimento para que os investigadores acessem os dados do paciente. A equipe de pesquisa local acessará informações pessoais, mas todos os dados serão pseudoanonimizados antes da transferência pela eCRF.

É importante que os dados gerados agora não sejam destruídos desnecessariamente, uma vez que serão de possível valor considerável para as gerações futuras que enfrentarem surtos semelhantes da doença infecciosa. Os dados eletrônicos e cópias eletrônicas dos documentos em papel serão armazenados por pelo menos 5 anos.

## 7.8 Custódia de Dados e Amostras

A custódia dos dados do centro permanecerá com o médico responsável no centro. As amostras serão enviadas (dependendo do patógeno de interesse) para um laboratório de referência para análise, conforme aprovado pelo comitê de ética em pesquisa apropriado. Qualquer amostra residual permanecerá sob a custódia do centro até que o uso possa ser decidido.

## 7.9 Considerações Éticas Adicionais

**Recrutamento de pacientes criticamente doentes que não são capazes de consentir.** Esse é um problema onipresente na pesquisa em tratamento agudo e crítico e existe uma estrutura legal clara sob a qual esses pacientes podem ser recrutados para estudos de pesquisa. Em todos os casos, serão feitos esforços para obter o consentimento livre e esclarecido dos pacientes no início do curso da doença, antes que a doença crítica interfira com sua capacidade de tomar decisões, e para confirmar o consentimento o mais cedo possível na recuperação. Este princípio se aplica igualmente a adultos e crianças.

**Coerção percebida por causa das responsabilidades individuais para com a sociedade e as implicações desta pesquisa para a saúde pública.** Nós somos sensíveis ao fato de que alguns pacientes ou seus representantes podem se sentir sob uma obrigação moral excepcionalmente forte de participar, dada a natureza desta pesquisa e a ampla e muitas vezes imprecisa publicidade em torno das infecções emergentes. Em vista disso, nós tentamos esclarecer os possíveis benefícios e limitações deste simples estudo observacional na folha informativa. No termo de consentimento livre e esclarecido, nós também enfatizamos que a participação é totalmente voluntária e não há penalidade de qualquer espécie por se recusar a se juntar ao estudo.

**Equilíbrio entre saúde pública e pesquisa.** Pacientes que apresentam infecções emergentes são comumente objeto de investigações em saúde pública. O trabalho aqui proposto é de pesquisa e será claramente apresentado como tal. Não há ganho primário para o paciente pela participação. Ao desenhar e descrever esta pesquisa, nós deixamos claro que, de acordo com os princípios orientadores das Boas Práticas Clínicas, as necessidades e a autonomia do indivíduo são fundamentais e os possíveis benefícios para a sociedade em geral não têm precedência.

**Riscos para a equipe clínica e de pesquisa responsável pelo tratamento dos participantes.**  A equipe que inclui, examina e coleta amostras dos pacientes do estudo está em risco de infecção. O tratamento dos participantes do estudo exigirá amostragem e frequência de contato aumentadas, além de cargas de trabalho clínico normalmente pesadas. Toda a equipe deve ser treinada em medidas de controle de infecção reconhecidas e ter acesso imediato ao equipamento de proteção individual apropriado. Em colaboração com as autoridades de saúde pública, haverá comunicação contínua com a equipe do hospital para garantir o treinamento apropriado, apoiar o trabalho e garantir que não haja excesso de carga no sistema de saúde. Quando apropriado, a equipe de pesquisa dedicada estará disponível para apoiar as atividades do estudo.

## 7.10 Revisão Científica e por Pares

A pesquisa proposta é o produto de vários anos de discussão dentro de um grupo de especialistas internacionais reunidos após a pandemia de influenza de 2009 para planejar a resposta da pesquisa global às futuras infecções severas e emergentes: o International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium (ISARIC). O grupo de trabalho 3 do ISARIC (genômica, patogênese e farmacologia) foi composto por cientistas clínicos seniores dos 5 continentes trabalhando juntos para promover e harmonizar a pesquisa observacional durante surtos de doenças infecciosas severas.