



Haemorrhage alleviation with
tranexamic acid - Intestinal system

Ácido tranexâmico para o tratamento de sangramento
gastrointestinal: um estudo internacional randomizado,
duplo cego, controlado por placebo

PROTOCOLO DO ESTUDO CLÍNICO BRAZIL

Número do protocolo: ISRCTN11225767

	NÚMERO	DATA
VERSÃO FINAL	1.0	26/11/2012
ALTERAÇÃO (se houver)		



RESUMO

TÍTULO COMPLETO DO ESTUDO	Ácido tranexâmico para o tratamento de hemorragia gastrointestinal: um estudo internacional randomizado, duplo cego, controlado por placebo		
TÍTULO BREVE	Haemorrhage AL leviation with Tranexamic acid – In Testinal system [Alívio da Hemorragia com Ácido Tranexâmico - sistema Intestinal]		
ACRÔNIMO DO ESTUDO	HALT-IT		
NÚMERO DO PROTOCOLO	ISRCTN11225767		
NÚMERO DO EUDRACT	2012-003192-19	CLINICAL TRIALS.GOV	NCT01658124
<p>HISTÓRICO:O sangramento gastrointestinal (GI) é uma emergência comum de mortalidade significativa em todo o mundo. As causas comuns do sangramento GI superior são a úlcera péptica, varizes esofágicas e doença do refluxo gastroesofágico erosivo. O sangramento GI superior agudo representa cerca de 60.000 internações hospitalares a cada ano no Reino Unido e provoca a morte de cerca de 10% desses pacientes. O sangramento no trato gastrointestinal inferior representa mais 15.000 internações todos os anos, com letalidade aproximada de 15%. O sangramento GI também é comum em países de baixa e média renda, onde os pacientes são geralmente jovens e pobres. O sangramento costuma ser causado por varizes. O ressangramento ocorre em cerca de 10% dos pacientes com sangramento não varicoso e até 25% daqueles com sangramento varicoso. A mortalidade é quatro vezes superior em pacientes que sofreram ressangramento.</p> <p>A fibrinólise pode desempenhar um papel importante no sangramento e ressangramento GI, em função da quebra prematura de coágulos sanguíneos no local do sangramento. O ácido tranexâmico (TXA) reduz a quebra dos coágulos ao inibir a ação da plasmina. Uma análise sistemática do efeito de TXA em pacientes cirúrgicos mostra que ele reduz a probabilidade de transfusão de sangue em cerca de um terço (RR=0,62, 95% IC 0,58 a 0,65), sem evidência de qualquer aumento no risco de eventos tromboembólicos. O estudo CRASH-2 mostrou que a administração precoce do TXA reduz mortes em função de sangramento (RR=0,85, 95% IC 0,76 a 0,96), e mortalidade por todas as causas (RR=0,91, 95% IC 0,85 a 0,97) em pacientes traumatológicos, sem aumento de eventos tromboembólicos. Uma análise sistemática de estudos clínicos do TXA no sangramento GI superior mostra uma redução no risco de morte com TXA (RR=0,61, 95% IC 0,42 a 0,89), mas a qualidade dos estudos foi ruim e a estimativa é imprecisa. Com exceção de um estudo, todos os outros foram conduzidos antes do uso de endoscopia e inibidores da bomba de prótons e eram muito pequenos para avaliar o efeito do TXA em eventos tromboembólicos. Por esses motivos, acreditamos que há incerteza em relação à eficácia e à segurança do uso do TXA no sangramento GI e que um estudo randomizado controlado de alta qualidade é necessário.</p>			
<p>OBJETIVO:O estudo HALT-IT determinará o efeito da administração precoce do TXA sobre a mortalidade, morbidez (ressangramento, eventos vasculares não fatais), transfusão de sangue, intervenção cirúrgica e estado de saúde em pacientes com sangramento gastrointestinal agudo.</p>			
<p>RESULTADO PRIMÁRIO:O resultado primário é a morte no hospital em até 28 dias de randomização (mortalidade de causa específica também será registrada).</p>			
<p>RESULTADOS SECUNDÁRIOS:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Ressangramento b) Necessidade de cirurgia ou intervenção radiológica c) Transfusão de produtos sanguíneos d) Eventos tromboembólicos (trombose venosa profunda, embolia pulmonar, derrame, infarto do miocárdio) e) Outras complicações (evento cardíaco significativo, septicemia, pneumonia, insuficiência respiratória, insuficiência renal, insuficiência hepática, convulsões) f) Autonomia do paciente, usando o Escala de Independência em Atividades da Vida Diária (Escala de Katz) g) Dias passados na unidade de tratamento intensivo ou unidade de alta dependência 			

<p>DESENHO DO ESTUDO: Um estudo internacional pragmático, randomizado, duplo cego, controlado por placebo entre 8.000 pacientes com significativo sangramento gastrointestinal.</p>	
<p>DIAGNÓSTICO E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO/EXCLUSÃO: ADULTOS COM SIGNIFICATIVO SANGRAMENTO AGUDO NO TRATO GASTROINTESTINAL INFERIOR OU SUPERIOR. O DIAGNÓSTICO DE SANGRAMENTO SIGNIFICATIVO É CLÍNICO MAS PODE INCLUIR PACIENTES COM HIPOTENSÃO, TAQUICARDIA OU AQUELES COM PROBABILIDADE DE PRECISAR DE TRANSFUSÃO, ENDOSCOPIA OU CIRURGIA DE EMERGÊNCIA. O CRITÉRIO FUNDAMENTAL DE ELEGIBILIDADE É A ‘INCERTEZA’ DO CLÍNICO RESPONSÁVEL EM RELAÇÃO A USAR OU NÃO O ÁCIDO TRANEXÂMICO EM UM DETERMINADO PACIENTE COM SANGRAMENTO GI. SE O CLÍNICO ACREDITA QUE HÁ UMA INDICAÇÃO CLARA, OU CONTRAINDICAÇÃO CLARA, PARA O USO DO ÁCIDO TRANEXÂMICO, O PACIENTE NÃO DEVE SER RANDOMIZADO. NÃO HÁ CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO ESPECIFICADOS PREVIAMENTE.</p>	
<p>PRODUTO DE TESTE, TERAPIA DE REFERÊNCIA, DOSE E MODO DE ADMINISTRAÇÃO: UMA DOSE DE ATAQUE DE ÁCIDO TRANEXÂMICO (1 GRAMA POR INJEÇÃO INTRAVENOSA) OU PLACEBO (CLORETO DE SÓDIO A 0,9%) SERÁ ADMINISTRADA O QUANTO ANTES APÓS A RANDOMIZAÇÃO, SEGUIDA DE UMA INFUSÃO INTRAVENOSA DE 3 GRAMAS DE TXA OU PLACEBO (CLORETO DE SÓDIO A 0,9%) DURANTE 24 HORAS.</p>	
<p>CONFIGURAÇÃO: ESTE ESTUDO É COORDENADO PELA LONDON SCHOOL OF HYGIENE & TROPICAL MEDICINE [ESCOLA DE HIGIENE E MEDICINA TROPICAL DE LONDRES], UNIDADE DE ESTUDOS CLÍNICOS (UNIVERSIDADE DE LONDRES) E CONDUZIDA EM HOSPITAIS DE TODO O MUNDO.</p>	
<p>DURAÇÃO DO TRATAMENTO E PARTICIPAÇÃO: OS PACIENTES APTOS DEVEM SER RANDOMIZADOS O QUANTO ANTES. A DOSE DE ATAQUE SERÁ ADMINISTRADA IMEDIATAMENTE APÓS A RANDOMIZAÇÃO E A DOSE DE MANUTENÇÃO SERÁ ADMINISTRADA IMEDIATAMENTE APÓS A DOSE DE ATAQUE, DURANTE 24 HORAS. A PARTICIPAÇÃO TERMINARÁ COM A ALTA DO HOSPITAL DE RANDOMIZAÇÃO, MORTE OU 28 DIAS APÓS A RANDOMIZAÇÃO, O QUE OCORRER PRIMEIRO.</p>	
<p>CRITÉRIOS PARA AVALIAÇÃO: TODOS OS PACIENTES ALEATORIAMENTE ALOCADOS PARA O ÁCIDO TRANEXÂMICO SERÃO COMPARADOS COM AQUELES ALOCADOS PARA O PLACEBO, INDEPENDENTE DE TEREM RECEBIDO O TRATAMENTO ALOCADO OU NÃO (ANÁLISE ‘INTENÇÃO DE TRATAR’).</p>	
FASE CLÍNICA	3
INÍCIO PLANEJADO DO ESTUDO	2 de janeiro de 2013
DATA PLANEJADA PARA O ÚLTIMO REGISTRO DE PACIENTE	30 de novembro de 2016



CONTEÚDO

1. INTRODUÇÃO	4
1.1 NECESSIDADE DE UM ESTUDO.....	5
1.2 ÁCIDO TRANEXÂMICO E SEU EFEITO SOBRE O SANGRAMENTO.....	5
1.3 EFEITOS COLATERAIS POTENCIAIS DO ÁCIDO TRANEXÂMICO	5
1.4 OBJETIVO.....	5
2. DESENHO DO ESTUDO.....	6
2.1 VISÃO GERAL.....	6
2.2 CONFIGURAÇÕES.....	7
2.3 NÚMERO DE PACIENTES NECESSÁRIOS.....	7
2.4 RECRUTAMENTO DE INVESTIGADORES COLABORATIVOS.....	7
2.5 ELEGIBILIDADE	7
2.6 CONSENTIMENTO E CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	8
2.7 RANDOMIZAÇÃO	9
2.8 TRATAMENTO	9
2.8.1 SELEÇÃO DA DOSE	9
2.8.2 PRODUÇÃO DO MEDICAMENTO, CEGAMENTO E FORNECIMENTO DE TRATAMENTO DO ESTUDO.....	10
2.8.3 ADMINISTRAÇÃO DO TRATAMENTO EM ESTUDO	10
2.8.4 OUTROS TRATAMENTOS PARA SANGRAMENTO GASTROINTESTINAL	10
2.9 EVENTOS ADVERSOS.....	11
2.10 SUSPENSÃO DO CEGAMENTO	12
2.11 MEDIDAS DE RESULTADO	12
2.12 COLETA DE DADOS.....	12
2.13 MONITORAMENTO.....	13
2.14 FINAL DO ESTUDO PARA OS PARTICIPANTES.....	13
2.15 ANÁLISE	13
3. ORGANIZAÇÃO E RESPONSABILIDADES DO ESTUDO	14
3.1 PATROCÍNIO E GESTÃO DO ESTUDO	14
3.2 INDENIZAÇÃO.....	14
3.3 DESENVOLVIMENTO DO PROTOCOLO	14
3.4 COMPOSIÇÃO DO COMITÊ DE MONITORAMENTO DE DADOS (DMC).....	14
3.5 COMITÊ DIRETOR DO ESTUDO (TSC)	15
3.6 RESPONSABILIDADES DOS COLABORADORES	15
3.7 RESPONSABILIDADES DO CENTRO DE COORDENAÇÃO DO ESTUDO E GRUPO DE GESTÃO DO ESTUDO.....	16
3.8 ENTRANDO EM CONTATO COM O TCC EM UMA EMERGÊNCIA	16
3.9 PUBLICAÇÃO E DISSEMINAÇÃO DE RESULTADOS.....	16
3.10 APOIO FINANCEIRO	17
4. ABREVIACÕES USADAS	18
5. REFERÊNCIAS.....	19
6. ANEXOS.....	20



1. INTRODUÇÃO

O sangramento gastrointestinal (GI) é uma emergência comum e uma causa importante de mortalidade e morbidez em todo o mundo. O sangramento agudo do GI superior representa cerca de 60.000 internações hospitalares a cada ano no Reino Unido e tem letalidade de cerca de 10%.^{1,2} O sangramento no trato gastrointestinal inferior representa mais 15.000 internações todos os anos, com letalidade de cerca de 15%.³ O sangramento GI também é comum em países de baixa e média renda, onde os pacientes são geralmente jovens e pobres.

Causas comuns de sangramento agudo do GI superior em países de alta renda são úlceras (40%) e varizes no esôfago (11%).² Em países de baixa e média renda, o sangramento varicoso é particularmente comum (45%), com úlceras pépticas representando cerca de 30% dos casos. Na África Subsaariana, a esquistossomose é uma causa importante de hipertensão portal, responsável por cerca de 130.000 mortes por hematemese por ano.⁴ Apesar dos avanços no manejo do sangramento do GI superior nas duas últimas décadas, a mortalidade continua alta. Em um estudo recente realizado no Reino Unido, a letalidade para novas incursões ao hospital foi de 7%, aumentando para mais de 26% em pacientes já hospitalizados por outra condição.^{2,5}

Um forte preditor de mortalidade em pacientes com sangramento GI superior é o ressangramento, que ocorre em cerca de 10% de sangramento não varicoso^{5,6} e 25% varicoso.^{7,8} Um estudo em pacientes com úlceras pépticas em sangramento⁹ concluiu que mais da metade dos ressangramentos ocorreram nas 24 horas após o tratamento inicial. Não houve alteração significativa nas taxas de ressangramento nos últimos 15 anos^{2,10,11} e a pesquisa em andamento deve focar na melhora desse resultado.¹⁰

As principais causas de sangramento no trato gastrointestinal inferior são doenças diverticulares, colite e câncer.¹² A mortalidade do sangramento no trato gastrointestinal inferior é inferior a 5%, mas aumenta para cerca de 20% em pacientes que sangram durante a internação hospitalar por outros motivos.¹³ A maioria dos casos ocorre em pacientes idosos e muitos são associados com o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).^{3,14}

Informações adicionais para apoiar o fundamento para este estudo em cada país está disponível no Anexo 5 deste Protocolo.

O ácido tranexâmico (TXA) costuma ser administrado a pacientes tanto antes quanto durante a cirurgia para reduzir sangramento e a necessidade para transfusão de sangue. Uma análise sistemática dos estudos randomizados controlados de TXA em pacientes cirúrgicos¹⁵ mostra que ele reduz a probabilidade de receber uma transfusão de sangue em cerca de um terço (RR=0,62, 95% IC 0,58 a 0,65), sem evidência de qualquer aumento no risco de eventos tromboembólicos.

Tem sido demonstrado que o TXA reduz a mortalidade nos pacientes traumatológicos com sangramento. O estudo CRASH-2, que registrou 20.211 pacientes de hospitais em 40 países, mostra que a administração de TXA em até 8 horas da lesão reduz mortes em função de sangramento (RR=0,85, 95% IC 0,76 a 0,96), e mortalidade por todas as causas (RR=0,91, 95% IC 0,85 a 0,97) em comparação com o placebo, sem nenhum aumento aparente de eventos tromboembólicos.¹⁶ Entre pacientes tratados logo após a lesão, a redução na mortalidade com TXA é ainda maior.¹⁷ A análise de custo/benefício revela que a administração de TXA em pacientes traumatológicos com sangramento tem excelente custo/benefício.¹⁸ Como consequência dos resultados do estudo CRASH-2, o TXA tem sido incorporado em protocolos de tratamento traumatológico em todo o mundo e está incluído na Lista de Medicamentos Essenciais da OMS.¹⁹

O conhecimento de que o TXA reduz perda de sangue na cirurgia e reduz mortalidade em sangramento traumático aumenta a possibilidade de que também possa ser eficaz para o sangramento GI. A análise sistemática do TXA no sangramento GI superior identificou sete estudos.²⁰ Embora tenha havido uma redução estatisticamente significativa no risco de morte (RR=0,61, 95% IC 0,42 a 0,89) e na intervenção cirúrgica (RR=0,62, 95% IC 0,35 a 1,09) em pacientes que estão recebendo o TXA, a qualidade dos estudos foi ruim e as estimativas são imprecisas. Somente um estudo usou ocultação da distribuição adequada. Com exceção de um estudo, todos os outros foram conduzidos antes do uso difundido de endoscopia e inibidores da bomba de prótons. Além disso, os estudos eram muito pequenos para avaliar o efeito do TXA em eventos tromboembólicos. Por esses motivos, acreditamos que há incerteza em relação à eficácia e à segurança do uso do TXA no sangramento GI, fazendo com que não seja rotineiramente usado para tratamento. Em uma auditoria no Reino Unido em 2007, menos de 1% dos pacientes com sangramento GI superior receberam TXA.⁵ O TXA não é mencionado em dois documentos recentes de consenso internacional sobre o manejo do sangramento GI (a Recomendação de consenso internacional sobre o manejo de pacientes com sangramento GI superior não varicoso - *International consensus recommendation on the management of patients with non-variceal upper GI bleeding* de 2010²¹ e o Grupo de Trabalho da região Ásia-Pacífico sobre sangramento GI não varicoso - *Asia-Pacific Working Group consensus on non-variceal upper GI bleeding* de 2011²²), nem nas diretrizes do Instituto Nacional de Excelência Clínica (NICE) do Reino Unido de 2012 para o sangramento agudo no trato gastrointestinal superior.²³

1.1 NECESSIDADE DE UM ESTUDO

O estudo HALT-IT ajudará a determinar se o TXA deve ou não ser usado no tratamento do sangramento GI. Seria consideravelmente significativo em todo o mundo caso se conclua que o TXA reduz a mortalidade em pacientes com sangramento GI. O TXA também pode reduzir a necessidade de transfusões. Sangue é um recurso escasso que carrega um risco de infecções transmitidas por transfusão.

Os resultados serão disseminados em revistas médicas analisadas por pares, apresentações em congressos e em uma análise sistemática atualizada de tratamentos para sangramento GI. Está comprovado que os hospitais que participam de estudos multicêntricos têm maior probabilidade de implementar os resultados do estudo.²⁴ Por esse motivo, um estudo multicêntrico internacional como o estudo HALT-IT pode exercer significativo impacto na prática clínica. A grande rede de centros clínicos colaborativos ajudará a garantir que os resultados sejam disseminados em todo o mundo.

1.2 ÁCIDO TRANEXÂMICO E SEU EFEITO SOBRE O SANGRAMENTO

Na hemostase normal, a coagulação ocorre rapidamente na área de um vaso sanguíneo danificado, formado um coágulo sanguíneo estável de fibrina. Porém, enzimas fibrinolíticas no sangue podem prejudicar a estabilidade do coágulo e piorar o sangramento.²⁵ O TXA inibe as enzimas fibrinolíticas, podendo então aumentar a capacidade de formar coágulos sanguíneos estáveis.

A fibrinólise pode desempenhar um papel importante no sangramento GI, em função da quebra prematura de coágulos sanguíneos de fibrina no local do sangramento.^{26, 27} Os estudos demonstraram que muitos pacientes com sangramento agudo GI superior têm níveis elevados de produtos da degradação da fibrina (um marcador substituto para fibrinólise) e que isso está associado aos piores resultados.^{26, 27} A fibrinólise também pode aumentar o risco de ressangramento.

O TXA reduz a perda de sangue e a necessidade de transfusão quando administrada antes e durante a cirurgia e aumenta a sobrevivência em sangramentos traumáticos, especialmente quando administrada logo após a lesão. A administração precoce em pacientes com sangramento GI agudo pode reduzir a duração e quantidade de sangramento na apresentação e o risco de ressangramento ao estabelecer coágulos sanguíneos no local de sangramento. Isso pode reduzir a mortalidade e a necessidade de transfusão de sangue.

1.3 EFEITOS COLATERAIS POTENCIAIS DO ÁCIDO TRANEXÂMICO

A análise sistemática do uso do TXA em cirurgias não oferece evidência de que haja qualquer aumento no risco de eventos tromboembólicos em pacientes que recebem TXA.¹⁵ Não houve aumento no risco de eventos tromboembólicos em pacientes tratados com TXA no estudo CRASH-2.^{16, 17} Na verdade, houve menos mortes por eventos oclusivos vasculares com o TXA (RR=0,69, 95% IC 0,44 a 1,07) e houve uma redução estatisticamente significativa de infartos do miocárdio fatais e não fatais (RR=0,64, 95% IC 0,42 a 0,97). Não sabemos se o TXA aumenta ou reduz o risco de eventos tromboembólicos em pacientes com sangramento GI. Os estudos até o momento são muito pequenos para avaliar o efeito do TXA sobre esses resultados.²⁰

O TXA não é uma droga nova. Eventos adversos são incomuns e costumam se manifestar como náuseas ou diarreias, ou ocasionalmente como reações ortostáticas.²⁸ Esses sintomas são comumente associados com o sangramento GI. Há alguma evidência de estudos observacionais que o TXA em altas doses está associado a maior risco de convulsões em pacientes que estão passando por cirurgia cardíaca.²⁹⁻³² As doses de TXA usadas nesses estudos (doses totais de TXA de 7,5 g até 20 g) são muito maiores do que aquelas propostas no estudo HALT-IT (4g). Uma associação entre o TXA e convulsões não foi confirmada em estudos randomizados.

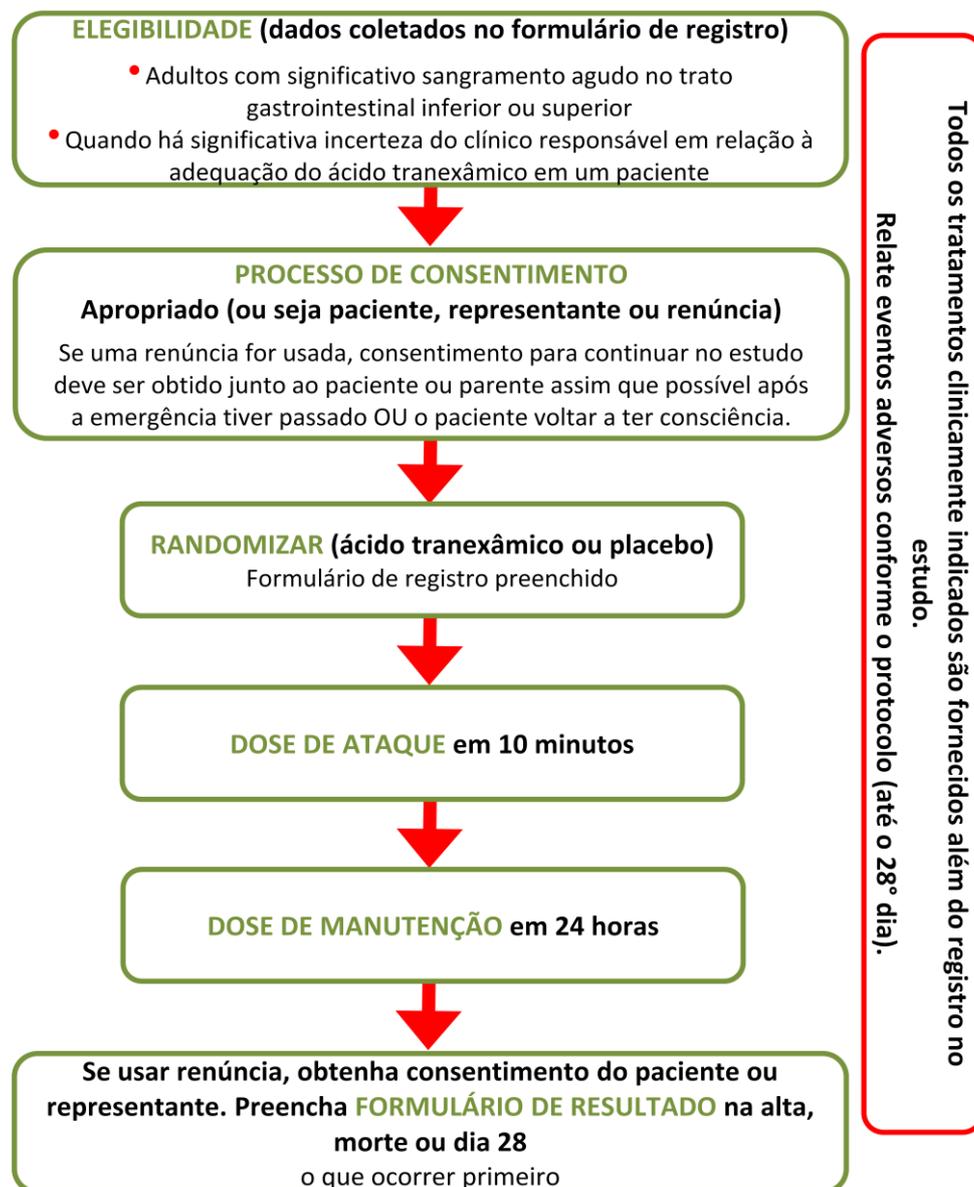
1.4 OBJETIVO

O estudo HALT-IT oferecerá evidências confiáveis se a administração precoce do TXA reduz a mortalidade e outros resultados clínicos em pacientes com significativo sangramento gastrointestinal agudo.



2. Desenho do estudo

2.1 VISÃO GERAL



O estudo HALT-IT é um grande estudo pragmático, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, para quantificar os efeitos da administração precoce do TXA sobre a morte, transfusão de sangue e outros resultados relevantes. Cerca de oito mil adultos, que tenham sangramento significativo no trato gastrointestinal inferior ou superior e que preencham os critérios de elegibilidade, serão randomizados para receber ou o TXA ou o placebo. Os critérios de elegibilidade são baseados no princípio da incerteza.

Desenho pragmático e o princípio da incerteza: O desenho pragmático nos permitirá descobrir a eficácia real do tratamento na prática de rotina. Os critérios de elegibilidade são baseados no princípio da incerteza, que é uma abordagem bem estabelecida à elegibilidade do estudo.³³ Um paciente pode ser registrado se, e apenas se, o clínico responsável tiver um nível substancial de incerteza em relação a qual tratamento de estudo seria o mais adequado para aquele determinado paciente. Um paciente não deve ser registrado se o clínico responsável ou se o paciente (ou seu representante) tiverem razoável certeza, com base em razões médicas e não médicas, que um dos dois tratamentos alocados (TXA ou placebo) não seria adequado para aquele indivíduo em particular (em comparação com

nenhum tratamento ou algum outro tratamento que possa ser oferecido). Clínicos, pacientes e seus representantes receberão informações sobre o tratamento do estudo para auxiliá-los na tomada de decisões.

Randomização: Os pacientes aptos devem ser randomizados o quanto antes, e o tratamento em estudo iniciado imediatamente. O Formulário de registro (Anexo 1) será usado para avaliar elegibilidade e coletar informações básicas. O próximo pacote de tratamento, numerado de forma consecutiva, retirado de uma caixa com oito pacotes, deverá ser escolhido. Depois que um paciente tiver sido randomizado, o resultado no hospital precisa ser coletado, mesmo que o tratamento em estudo seja interrompido ou se não for efetivamente administrado.

Acompanhamento: Nenhum teste extra é exigido, mas um Formulário de resultados curto (Anexo 2) deve ser preenchido com base no prontuário médico 28 dias depois da randomização ou no momento da alta do hospital de randomização ou no momento da morte (o que ocorrer primeiro). Quaisquer eventos adversos que passem a ser do conhecimento do investigador serão informados em até 28 dias após a randomização.

2.2 CONFIGURAÇÕES

A natureza pragmática deste estudo possibilitará o recrutamento de pacientes de uma ampla variedade de instalações de atendimento de saúde. Os hospitais participantes serão selecionados em todo o mundo. Não há limite para o número máximo de pacientes a serem recrutados em cada centro.

2.3 NÚMERO DE PACIENTES NECESSÁRIOS

Dois fatores determinam o número de pacientes necessários em um estudo: a taxa de evento estimada e o efeito tamanho do tratamento.

Taxa de evento estimada: Estudos anteriores sobre o sangramento GI sugerem uma mortalidade geral de 8–16%.³⁴ Cerca de 10% dos pacientes com sangramento GI morrem no hospital.^{2, 5} Com base nessas estimativas, uma taxa de evento base de mortalidade de 10% pode ser razoavelmente esperada.

Tamanho da amostra e efeito tamanho do tratamento que devia ser detectável: Considerando uma taxa de mortalidade do grupo de controle de 10%, um estudo com 8.000 pacientes teria um poder superior a 90% (alfa bilateral=5%) de detectar uma redução clinicamente importante de 25% de 10% para 7,5% na mortalidade. A experiência obtida com os estudos clínicos CRASH-1 e CRASH-2 sugere que a taxa de perda esperada para acompanhamento (menos de 1%) não afetaria de forma importante o poder do estudo.

2.4 RECRUTAMENTO DE INVESTIGADORES COLABORATIVOS

O estudo recrutará hospitais em todo o mundo e continuará adicionando centros para garantir que o tamanho da amostra seja alcançado. Investigadores e centros colaborativos adequados serão avaliados com base no número de pacientes potencialmente aptos e sua capacidade de conduzir o estudo. Antes de iniciar o estudo num centro, o Investigador Principal deve concordar em seguir Diretrizes de Boas Práticas Clínicas e todos os regulamentos relevantes em seu país. Todas as aprovações regulatórias e éticas relevantes devem estar em vigor. Um hospital não será considerado adequado para participar do estudo HALT-IT se o TXA estiver em uso rotineiro para o tratamento de sangramento GI.

2.5 ELEGIBILIDADE

Critérios de inclusão:

Todos os adultos com significativo sangramento agudo no trato gastrointestinal inferior ou superior:

- quando há significativa incerteza do clínico responsável em relação a usar ou não o TXA.
- quando o consentimento tiver sido obtido segundo procedimentos aprovados

O diagnóstico de significativo sangramento é clínico, mas pode incluir pacientes com hipotensão, taquicardia ou aqueles que possam precisar de transfusão, endoscopia ou cirurgia de emergência. O critério fundamental de elegibilidade é a ‘incerteza’ do clínico responsável em relação a usar ou não o TXA em um determinado paciente com sangramento GI.

Critérios de exclusão:

- Pacientes cujo clínico responsável acredita que há uma indicação clara para o uso do TXA não devem ser randomizados.
- Pacientes cujo clínico responsável acredita que há uma contraindicação clara para o uso do TXA não devem ser randomizados (por ex., uma alergia conhecida ao TXA).

O resumo de características do produto do TXA³⁵ e uma Brochura do Investigador serão entregues aos investigadores para que eles tenham informações adequadas ao considerar o índice risco/benefício e a adequação do estudo para cada paciente.

2.6 CONSENTIMENTO E CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O sangramento GI agudo significativo é uma emergência e a prioridade é oferecer o atendimento emergencial adequado. Os pacientes aptos têm uma doença que traz risco à vida. Seu estado físico, mental e emocional pode ser afetado por sua perda de sangue. Como a randomização e a administração do tratamento em estudo devem ser feitos o quanto antes, assim que se suspeita de um sangramento GI significativo, o processo de consentimento nessa situação exige consideração cuidadosa, sem esquecer as exigências regulatórias aplicáveis, aderência ao ICH-GCP e às exigências da Declaração de Helsinque.

Oferecimento prévio de informações: Levando-se em consideração a situação clínica e seu nível de sofrimento, breves informações sobre o estudo serão oferecidas ao paciente e seu parente, se for o caso. O médico responsável explicará ao paciente e seu parente que o paciente receberá os tratamentos emergenciais normais para o sangramento GI, mas que, além desses, caso concordem, o paciente será registrado em um estudo de pesquisa que pretende melhorar o tratamento de pacientes com essa condição. Será explicado que o estudo está sendo conduzido para ver se usar uma droga chamada ácido tranexâmico ajudará pacientes com sangramento GI. O paciente/parente serão informados que o paciente receberá uma infusão em uma veia por mais de 24 horas com o ácido tranexâmico ou um medicamento simulado (um líquido que não contenha ácido tranexâmico). O médico explicará que o ácido tranexâmico tem demonstrado melhorar o resultado em pacientes com outros tipos de sangramento grave e que, embora esperemos que também melhorará a recuperação após o sangramento GI, no momento não podemos ter certeza a respeito disso. Um breve folheto informativo será entregue (Anexo 3a). Se o paciente ou parente colocar objeções para a inclusão do paciente no estudo, suas opiniões serão respeitadas.

O processo pelo qual as informações serão fornecidas e o consentimento obtido dependerá da necessidade de intervenção clínica urgente e o estado físico, mental e emocional do paciente. Fatores que podem impedir o processo de tomada de decisão do paciente, incluindo níveis alterados de consciência até um grau de perda de sangue ou comorbidades (por ex., insuficiência hepática) serão levadas em consideração. Além disso, a disponibilidade de um representante pessoal e sua capacidade de tomar uma decisão em nome do paciente terá que ser levada em consideração. Será utilizada a abordagem que permita aos pacientes terem mais participação no processo de tomada de decisões sem prejudicar sua vida.

a) O paciente é totalmente competente: O paciente será abordado no momento do diagnóstico. O Folheto informativo (Anexo 3c) será entregue, o estudo será discutido com o paciente, obtendo-se um consentimento por escrito (Anexo 3d). Se o paciente não puder ler ou escrever, então o folheto informativo poderá ser lido para ele, que poderá marcar o formulário de consentimento com um “x” ou digital do polegar. Nesse caso, uma testemunha NÃO associada ao estudo, deve colocar sua assinatura completa, confirmando a marca.

b) A capacidade mental do paciente estiver prejudicada e um representante pessoal ou profissional estiver disponível: As informações devem ser entregues ao paciente, levando-se em consideração seu nível de impedimento mental. A recusa por parte do paciente deverá ser respeitada e ele não deverá ser registrado.

Se houver um Representante Pessoal (PeR) que conheça os valores e crenças do paciente, o Folheto informativo será entregue (Anexo 3c). Haverá oportunidade para esclarecimento de dúvidas e o consentimento por escrito deverá ser obtido (Anexo 3d). Se o PeR não puder ler ou escrever, então o folheto informativo poderá ser lido para ele, que poderá marcar o formulário de consentimento com um “x” ou digital do polegar. Nesse caso, uma testemunha NÃO associada ao estudo, deve colocar sua assinatura completa, confirmando a marca.

Se um PeR não estiver disponível e o paciente for incapaz de oferecer consentimento informado, então um médico independente ou outra pessoa da equipe que possa desempenhar essa função (idealmente seu cuidador primário, se não fizer parte da equipe do estudo) poderá ser requisitado a oferecer seu consentimento como um Representante

Profissional (PrR). O consentimento informado oferecido por um representante deverá representar a vontade presumida do paciente.

c) A capacidade mental do paciente estiver prejudicada e não houver um representante pessoal ou profissional disponível: As informações devem ser entregues ao paciente, levando-se em consideração seu nível de impedimento mental. A recusa por parte do paciente deverá ser respeitada e ele não deverá ser registrado.

O investigador e UMA pessoa independente (médico ou enfermeira) que não estejam participando do estudo podem registrar o paciente no estudo, certificando por escrito nos registros médicos do paciente que:

- o paciente tem significativo sangramento gastrointestinal;
- o paciente é incapaz de dar seu consentimento como resultado de seu problema médico;
- não é possível entrar em contato com o PeR/PrR do paciente para obter consentimento; e
- nem o paciente, nem o PeR/PrR do paciente, nem qualquer membro da família informou o investigador a respeito de qualquer objeção ao paciente ser registrado como participante deste estudo.

Para os pacientes registrados em um procedimento de consentimento emergencial, o paciente ou seu PeR ou PrR devem ser informados assim que possível e seu consentimento deve ser solicitado para a continuidade de qualquer procedimento de estudo. Uma visão geral resumida do procedimento de consentimento é oferecida no Anexo 3b.

As exigências do comitê de ética relevante serão respeitadas a todo o momento.

2.7 RANDOMIZAÇÃO

Os códigos de randomização serão gerados e protegidos por um estatístico independente da Sealed Envelope Ltd (UK). Os códigos serão disponibilizados para uma empresa de fornecimento de estudos clínicos certificada com Boas Práticas de Produção (GMP - Good Manufacturing Practice), que preparará os pacotes de tratamento em conformidade com a lista de randomização. A elegibilidade será determinada por informações clínicas rotineiramente coletadas e registradas no Formulário de registro do estudo. Nenhum teste específico é exigido para o estudo. Os pacientes aptos para serem incluídos devem ser randomizados assim que possível para a administração do TXA ou placebo, pegando-se o próximo pacote numerado de uma caixa com oito pacotes de tratamento. Quando for confirmado que todas as ampolas de tratamento estavam intactas, nesse ponto o paciente é considerado randomizado para o estudo, e o tratamento em estudo deve ser iniciado imediatamente.

Depois que um paciente tiver sido randomizado, os dados do Formulário de registro serão enviados para o Centro de Coordenação do Estudo o quanto antes e o resultado do paciente deve ser obtido, mesmo que o tratamento em estudo seja interrompido ou sequer tenha sido administrado.

2.8 TRATAMENTO

O ácido tranexâmico (4 gramas) será comparado com o placebo correspondente (cloreto de sódio a 0,9%).

2.8.1 SELEÇÃO DA DOSE

Em estudos randomizados em cirurgia cardíaca, os regimes de dose do TXA variam muito. As doses de ataque vão de 2,5 mg/kg a 100 mg/kg e as doses de manutenção de 0,25 mg/kg/hora a 4 mg/kg/hora administradas durante períodos de 1-12 horas.³⁶ Uma dose de ataque de 10 mg/kg de TXA seguida por uma infusão de 1 mg/kg/hora demonstrou produzir concentrações plasmáticas suficientes para inibir a fibrinólise *in vitro*.³⁷

Na situação emergencial, a administração de uma dose fixa é mais praticável, já que é difícil pesar os pacientes. No estudo CRASH-2, concluiu-se que uma dose de ataque fixa de 1 grama do TXA, seguida por uma dose de manutenção de 1 grama durante 8 horas reduz a mortalidade em pacientes traumatológicos com sangramento, sem evidência de efeitos adversos significativos.^{16, 17}

No estudo HALT-IT, selecionou-se uma dose fixa de 1 grama como dose de ataque do TXA seguida por 3 gramas infundida durante 24 horas. Essa dosagem fica dentro da faixa que demonstra inibir fibrinólise.³⁷ Seria eficaz para pacientes maiores (>100 kg), mas também segura para pacientes menores (<50 kg), pois a dose estimada/kg que os pacientes do último grupo receberiam foi aplicada em outros estudos sem efeitos adversos significativos.^{36, 37} A dose de ataque (1 grama) é a mesma usada no estudo CRASH-2.¹⁶ Uma dose de manutenção é administrada, mas por um

período mais longo (24 horas) do que a usada no estudo CRASH-2, para cobrir o período que apresenta o maior risco de ressangramento.

2.8.2 PRODUÇÃO DO MEDICAMENTO, CEGAMENTO E FORNECIMENTO DE TRATAMENTO DO ESTUDO

O ácido tranexâmico (injeção de Cyklokapron®) será comprado no mercado aberto no Reino Unido. O TXA é produzido pela Pfizer Ltd sob a Autorização de Marketing número PL 00032/0314. A Autorização de Marketing garante que o produto foi produzido e lançado em conformidade com os regulamentos de GMP do Reino Unido.

O placebo (cloreto de sódio a 0,9%) será produzido para ficar igual ao ácido tranexâmico por um produtor certificado por GMP.

As ampolas e pacotes serão idênticos na aparência. O processo de cegamento e o lançamento de Pessoa Qualificada (QP) de primeiro estágio será feito pela empresa designada de fornecimento de estudo clínico. O processo de cegamento envolverá a remoção completa da etiqueta original do fabricante e a substituição pelo rótulo do estudo clínico, exibindo o número de randomização que será usado como identificação do pacote. Quaisquer outros textos da etiqueta da embalagem serão idênticos tanto para os tratamentos do TXA quanto de placebo e estarão em conformidade com as exigências para produtos medicinais investigacionais.

A empresa designada para fornecimento do estudo clínico também será responsável por manter o Arquivo de Especificação do Produto até o encerramento de base de dados final e a suspensão do cegamento dos dados do estudo. Verificações de controle de qualidade para assegurar que o processo de cegamento será realizado em uma amostra aleatória de pacotes finais de droga liberados pela QP. A separação de Cromatografia Líquida de Alto Desempenho (HPLC) do TXA conhecido será avaliada contra amostras cegas para confirmar quais ampolas contêm os tratamentos ativos e placebo. As amostras testadas não serão cegas para garantir a precisão do cegamento.

O Centro de Coordenação do Estudo (TCC - Trial Coordinating Centre) será responsável por se certificar que todas as aprovações relevantes estejam disponíveis no TCC antes da liberação do tratamento em estudo para um centro. Um Manual de Procedimentos Operacionais separado detalhará o sistema de controle da droga. A Brochura do Investigador detalhará a etiquetagem do tratamento em estudo e outros processos para garantir a aderência a Boas Práticas de Produção.

2.8.3 ADMINISTRAÇÃO DO TRATAMENTO EM ESTUDO

Cada pacote de tratamento conterá:

- 8 x 500mg ampolas de ácido tranexâmico ou placebo
- 2 x seringas esterilizadas de 10 mL e agulhas 21FG

TRATAMENTO	AMPOLAS	DOSE (TXA OU PLACEBO)	ADMINISTRAÇÃO
Dose de ataque	2	1 grama	Adicionada a 100 mL de cloreto de sódio a 0,9% e infundindo por 10 minutos.
Dose de manutenção	6	3 gramas	Adicionada a 1.000 mL de qualquer solução isotônica intravenosa e infundida a 125 mg/h [42 mL/h] por cerca de 24 horas.
As injeções do tratamento do estudo não devem ser misturadas com sangue para transfusão, ou soluções de infusão que contenham penicilina ou manitol.			

A dose de ataque do tratamento em estudo deve ser administrada por infusão intravenosa imediatamente após a randomização. A dose de manutenção (por infusão intravenosa) deve começar assim que a dose de ataque esteja concluída.

2.8.4 OUTROS TRATAMENTOS PARA SANGRAMENTO GASTROINTESTINAL

Como o estudo será conduzido em todo o mundo, cada centro que está participando deve seguir sua própria prática clínica para o tratamento do sangramento GI. Informações sobre outros tratamentos administrados serão coletadas no formulário do resultado. O ácido tranexâmico ou placebo seria um tratamento adicional para a gestão rotineira do sangramento GI.

2.9 EVENTOS ADVERSOS

O TXA não é uma droga nova e tem um perfil de documento de segurança. Embora o Resumo das Características do Produto sugira que casos raros de eventos tromboembólicos e convulsões possam ser associados à administração do TXA, não há evidência de que o regime do tratamento do TXA usado neste estudo está associado a um risco ampliado de eventos tromboembólicos ou convulsões.

Dados sobre eventos tromboembólicos (como trombose venosa profunda, embolia pulmonar, infarto do miocárdio, derrame), convulsões, outros eventos cardíacos significativos, insuficiência respiratória, hepática e renal serão coletados como resultados secundários até o 28º dia após a randomização e serão apresentados para o Comitê de Monitoramento de Dados (DMC) para análise sem cegamento.

Definições:

Evento adverso (AE)

Qualquer ocorrência médica desfavorável que afete um participante de estudo durante a realização de um estudo clínico.

Evento adverso grave (SAE)

Um evento adverso grave (experiência) é qualquer ocorrência médica desfavorável que, em qualquer dose,

- resulte em morte;
- traga risco à vida;
- exija hospitalização, ou prolongamento de hospitalização existente; ou
- resulte em incapacidade persistente ou significativa;
- seja um defeito de nascença ou anomalia congênita.

Reação adversa (AR)

Um evento adverso em que haja pelo menos uma possibilidade que sua causa esteja vinculada a uma intervenção ou droga do estudo.

Reação adversa grave (SAR)

Um SAE cuja causa esteja vinculada a uma droga ou intervenção do estudo.

Suspeita de reação adversa grave inesperada (SUSAR)

Uma ocorrência *inesperada* de um SAR; é preciso que haja apenas uma suspeita de que o evento é uma reação a uma droga de estudo, que não tenha sido reportada, ou que tenha sido reportada anteriormente, mas que seja uma reação adversa à droga, frequente, inesperada ou exagerada.

Relato de eventos adversos para este estudo: Complicações relacionadas à morte e risco de vida são resultados pré-especificados que devem ser relatados neste estudo e também ao DMC independente. Este estudo clínico está sendo conduzido em uma condição emergencial crítica, usando uma droga que já está em uso. É importante considerar o histórico natural do evento médico crítico que afeta cada paciente registrado, as complicações esperadas deste evento e a relevância das complicações para o TXA.

Os eventos adversos a serem reportados usando um formulário de relato de evento adverso serão limitados àqueles que ainda NÃO estão listados como resultados primários ou secundários, porém, que podem razoavelmente ocorrer como consequência da droga do estudo. Eventos que fazem parte do histórico natural de um sangramento GI ou complicações esperadas dessas condições não devem ser relatados como eventos adversos.

Além disso, se um paciente receber alta do hospital de randomização antes do 28º dia e for readmitido ao hospital, exigindo cuidados médicos por qualquer motivo que seja, ou que se sabe que morreu, um formulário de relato de evento adverso deve ser preenchido, independentemente da causa.

Se um Evento adverso grave ocorrer, pode-se obter aconselhamento na Emergency Helpline TCC [Linha de Ajuda Emergencial TCC] e um relatório por escrito deve ser submetido em até 24 horas. O TCC coordenará o relato de todos os SAEs a todas as Agências Regulatórias, Comitês de Ética relevantes e investigadores locais, conforme as exigências legais locais.

2.10 SUSPENSÃO DO CEGAMENTO

Em geral não haverá necessidade para suspender o tratamento alocado. Se alguma contraindicação ao TXA se desenvolver após a randomização (por ex., o paciente fica anúrico e a equipe clínica se preocupa a respeito de insuficiência renal aguda e risco do acúmulo de TXA), o tratamento do estudo deve simplesmente ser interrompido e todo o cuidado usual deve ser dado. A suspensão do cegamento deve ser feita apenas naqueles raros casos em que o clínico acredita que o manejo clínico depende em grande parte de saber se o paciente recebeu ácido tranexâmico ou placebo. Naqueles poucos casos em que a suspensão urgente do cegamento é considerada necessária, um serviço telefônico que funciona por 24 horas estará disponível e os detalhes oferecidos no Arquivo de Estudo do Investigador e cartazes. A pessoa que telefona será avisada se o paciente recebeu ácido tranexâmico ou placebo. Um formulário de relato de suspensão deve ser preenchido pelo investigador.

2.11 MEDIDAS DE RESULTADO

Após um paciente ter sido randomizado, o resultado no hospital será coletado mesmo que o tratamento do estudo seja interrompido ou não seja fornecido. Nenhum exame extra é exigido, mas um Formulário de resultados (Anexo 2) de apenas uma página deve ser preenchido 28 dias depois da randomização ou no momento da alta do hospital de randomização ou no momento da morte (o que ocorrer primeiro).

Resultado primário: O resultado primário é a morte no hospital em até 28 dias de randomização (mortalidade de causa específica também será registrada).

Resultados secundários:

- a) Ressangramento
- b) Necessidade de cirurgia ou intervenção radiológica
- c) Transfusão de produtos sanguíneos
- d) Eventos tromboembólicos (trombose venosa profunda, embolia pulmonar, derrame, infarto do miocárdio)
- e) Outras complicações (incluindo outros eventos cardíacos, septicemia, pneumonia, insuficiência respiratória, insuficiência renal, insuficiência hepática, convulsões)
- f) O estado funcional será medido pela Escala de Katz de Independência em Atividades da Vida Diária³⁸ na alta do hospital de randomização, ou no hospital 28 dias após a randomização. A Escala avalia a adequação de desempenho em seis funções de banho, vestir, uso do sanitário, transferência, continência e alimentação. Pacientes são marcados 'sim' ou 'não' para independência em cada uma das funções (pontuação 6=função integral, 4=impedimento moderado, e ≤2=grave impedimento funcional)
- g) Dias passados na unidade de tratamento intensivo ou unidade de alta dependência

2.12 COLETA DE DADOS

Este estudo será coordenado pelo LSHTM e conduzido em hospitais de todo o mundo. Os dados serão coletados em cada centro pelos investigadores locais e transmitidos ao TCC. Somente dados resumidos nos formulários de Entrada, Resultado e Evento Adverso serão coletados para este estudo.

Dados relevantes serão registrados no formulário de Entrada antes da randomização para avaliar a elegibilidade e o formulário preenchido se o paciente for randomizado. O formulário de Resultado deve ser preenchido por ocasião da morte, baixa do hospital de randomização, ou 28 dias após a randomização, o que ocorrer primeiro. Estes dados devem ser coletados dos registros médicos rotineiros do paciente, pois nenhum exame especial é requisitado.

Se o paciente (ou seu PeR or PrR) desistir de um consentimento informado concedido anteriormente, ou se recusar em concordar com a continuação do estudo, ou se o paciente morrer e nenhum consentimento estiver disponível de um PeR/PrR, seus dados serão mantidos como segue:

- Os dados coletados até o momento da retirada do consentimento serão usados como parte da intenção de tratar a análise
- Todos os eventos adversos relevantes identificados serão comunicados conforme exigido para todas as autoridades relevantes

Para permitir a variação na tecnologia disponível para transferência de dados, uma variedade de métodos serão usados neste estudo. Dados serão coletados pelo investigador em formulários de registro clínico (CRFs) e transmitidos ao centro clínico do estudo como um formulário em papel (por fax ou e-mail) ou por meio de inclusão de dados

diretamente na base de dados do estudo. Os dados serão usados em conformidade com a legislação local e aprovação do comitê de ética.

Os dados serão tratados de acordo com a Lei de Proteção a Dados do Reino Unido de 1998 [UK Data Protection Act]. O acesso aos dados serão restritos a usuários autorizados e controlados e armazenados em conformidade com a Lei. Todas as informações identificáveis do paciente serão armazenadas no TCC por um máximo de dez anos após o final do estudo. Esses dados são apenas para fins de acompanhamento e não serão mantidos na base de dados do estudo clínico e não serão incluídos em qualquer análise ou publicação.

2.13 MONITORAMENTO

A seção 5.18.3 do GCP afirma em relação ao monitoramento, *“A determinação do alcance e natureza de monitoramento deve ser baseada em considerações tais como o objetivo, propósito, desenho, complexidade, cegamento, tamanho e pontos de medição do estudo. Em geral, há uma necessidade de monitoramento local, antes, durante e após o estudo; porém, em circunstâncias excepcionais o patrocinador poderá determinar que esse monitoramento central em conjunto com os procedimentos como treinamentos e reuniões com investigadores, e orientação extensa por escrito podem garantir a conduta apropriada do estudo em conformidade com o GCP. Amostragem estatisticamente controlada pode ser um método aceitável para selecionar os dados a serem verificados.”*

Este é um estudo pragmático, randomizado e controlado por placebo. A intervenção (ácido tranexâmico) tem autorização para comercializar em diversos países e está em uso clínico para décadas. O estudo coletará dados em eventos adversos que podem ser associados a este produto e à condição sob investigação, e serão revistos rotineiramente pelo DMC independente. O estudo envolve o consentimento, a administração do medicamento do estudo da forma normal e a coleta de informações breves das observações hospitalares. Não há exames ou procedimentos extra. Fora a droga em estudo, todos os outros tratamentos continuarão seguindo sua prática usual. Por esses motivos, acreditamos que o risco de dano ou lesão (quer física, psicológica, social ou econômica) para os participantes do estudo é baixo. Usaremos monitoramento central junto com treinamentos e reuniões de investigadores, e extensa documentação escrita de orientação para garantir que o estudo seja realizado de forma adequada. A amostragem estatisticamente controlada será usada para selecionar os dados a serem verificados. Planejamos realizar monitoramento local para cerca de 10% dos dados do estudo.

Formulários de consentimento dos centros de estudo serão monitorados no TCC, mas apenas quando tivermos o conteúdo escrito dos pacientes para fazê-lo.

Investigadores/instituições devem oferecer acesso direto para documentos/dados de fonte para monitoramento, auditorias, análise do comitê de ética e inspeção regulatória relacionados ao estudo. Todos os documentos fonte e relacionados com o estudo devem ser mantidos por cinco anos após o final do estudo.

2.14 FINAL DO ESTUDO PARA OS PARTICIPANTES

O acompanhamento dos participantes do estudo termina com a morte, alta hospitalar ou 28 dias após a randomização, o que ocorrer primeiro. O relatório de Evento adverso continuará até o 28º dia.

O estudo poderá ser encerrado anteriormente pelo Comitê Diretor do Estudo (TSC - Trial Steering Committee). O Comitê de Monitoramento de Dados (DMC) pode aconselhar/recomendar o término precoce do estudo, mas o TSC é responsável pela decisão final.

2.15 ANÁLISE

A principal análise fará uma comparação entre todos aqueles que receberam ácido tranexâmico com aqueles que receberam placebo, em uma base de ‘intenção de tratar’. Os resultados serão apresentados como estimativas de efeito com uma medida de precisão (intervalos de confiança 95%). Análises dos subgrupos para o resultado primário serão baseadas no tempo de tratamento, fonte do sangramento (superior versus inferior), suspeita de sangramento varicoso e gravidade do sangramento. Testes de interação serão usados para explorar se o efeito do tratamento (se houver) difere entre esses subgrupos. Um Plano de análise estatística detalhado especificando todos os detalhes da análise proposta será finalizado antes que a base de dados do estudo seja trancada para análise final.



3. Organização e responsabilidades do estudo

3.1 PATROCÍNIO E GESTÃO DO ESTUDO

O estudo HALT-IT é patrocinado pela London School of Hygiene & Tropical Medicine (LSHTM) e suas responsabilidades coordenadas pelo Centro de Coordenação do Estudo (TCC). O TCC pode delegar responsabilidades a terceiros que serão resumidas nos principais contratos. O TCC será responsável por supervisionar o Grupo de Gestão do Estudo.

3.2 INDENIZAÇÃO

O LSHTM aceita responsabilidade vinculada ao seu patrocínio do estudo e, como tanto, será responsável por pedidos de indenizações para qualquer lesão não provocada por qualquer pessoa como resultado de sua participação neste estudo. A indenização é renovada em uma base anual e o LSHTM garante que continuará a renovar sua indenização pelo tempo que este estudo durar.

3.3 DESENVOLVIMENTO DO PROTOCOLO

O Comitê de Protocolo é composto pelos seguintes investigadores, que serão responsáveis pelo desenvolvimento e anuência ao protocolo final. Alterações subsequentes ao Protocolo final exigirão a anuência do Comitê Diretor do Estudo (TSC).

Timothy Coats, Medicina Emergencial University of Leicester Leicester, Reino Unido	Daniela Manno, Conferencista Clínica Unidade de Estudos Clínicos, LSHTM Londres, Reino Unido
Phil Edwards, Conferencista Sênior Unidade de Estudos Clínicos, LSHTM Londres, Reino Unido	Ian Roberts, Investigador Chefe LSHTM Londres, Reino Unido
Ian Gilmore, Consultor em Gastroenterologista University of Liverpool Liverpool, Reino Unido	Haleema Shakur, Conferencista Sênior Unidade de Estudos Clínicos, LSHTM Londres, Reino Unido
Vipul Jairath, SpR Gastroenterologia/Hepatologia Oxford University Hospitals NHS Trust Oxford, Reino Unido	Simon Stanworth, Consultoria em Hematologia John Radcliffe Hospital Oxford, Reino Unido
Katharine Ker, Lecturer Unidade de Estudos Clínicos, LSHTM Londres, Reino Unido	Andrew Veitch, Consultoria em Gastroenterologia New Cross Hospital Wolverhampton, Reino Unido

3.4 COMPOSIÇÃO DO COMITÊ DE MONITORAMENTO DE DADOS (DMC)

A composição do DMC está indicada no Anexo 4.

Um DMC independente já foi indicado para este estudo, com vistas a supervisionar o monitoramento de qualidade. O DMC analisará de forma regular os dados agregados em relação aos estudos em andamento, e aconselhará o TSC em relação à contínua segurança dos participantes atuais e aqueles que ainda serão recrutados, bem como revisar a validade e o mérito científico do estudo.

A composição do DMC, o nome, cargo e endereço do presidente e de cada membro, será fornecida ao Presidente do DMC, que estará alinhado ao que foi proposto pelo Grupo de estudos DAMOCLES.³⁹ A associação inclui a experiência no campo de estudo relevante, com estatísticas e pesquisa de desenho de estudo.

O Documento inicial do DMC inclui, mas não se limita a, definir:

- a agenda e formato das reuniões do DMC
- o formato para apresentação de dados
- o método e momento para fornecimento de relatórios preliminares
- regras para interrupção

Procedimentos operacionais padrão: O DMC é independente do patrocinador, comitês de ética, agências reguladoras, investigadores, associação ao comitê diretor, cuidados clínicos aos pacientes do estudo, e qualquer outra capacidade relacionada às operações do estudo. O DMC tem a responsabilidade de decidir se, enquanto a randomização estiver em progresso, os resultados (ou os resultados após suspensão do cegamento para um determinado subgrupo) devem ser revelados ao TSC. O Documento inicial do DMC declara que eles farão isso se, e somente se, duas condições forem satisfeitas: (1) os resultados oferecerem prova além da dúvida razoável de que o tratamento está em equilíbrio, quer definitivamente prejudicial para todos, ou definitivamente favorável a todos, ou para uma determinada categoria de participantes em termos do resultado principal; (2) expectativa de que os resultados, se revelados, trouxessem uma mudança significativa em relação aos padrões de prescrição dos médicos que já estão familiarizados com qualquer outro resultado de estudo que exista. Os critérios exatos para ‘prova além da dúvida razoável’ não são, e não podem ser, especificados por uma regra puramente matemática de interrupção, mas eles são fortemente influenciados por aquelas regras. O Documento inicial do DMC está de acordo com a regra de interrupção Peto-Haybittle^{40, 41} em que uma análise preliminar do ponto de medição principal geralmente precisaria envolver uma diferença entre tratamento e controle de pelo menos três erros padrão para justificar a divulgação prematura. É claro que uma análise preliminar de subgrupo teria que ser muito mais extrema para justificar a divulgação. Esta regra tem a vantagem de que o número exato e o momento de análises preliminares não precisam ser especificados previamente. Em resumo, as regras de interrupção exigem diferenças extremas para justificar a divulgação prematura e envolve uma combinação adequada de regras de interrupção matemáticas e decisão científica.

3.5 COMITÊ DIRETOR DO ESTUDO (TSC)

A composição do TSC está indicada no Anexo 4.

A função do TSC é a supervisão geral do estudo. Em particular, o TSC vai se concentrar no progresso do estudo, na aderência ao protocolo, segurança do paciente e consideração de novas informações. O TSC deve estar de acordo com o Protocolo final e, durante o estudo, assumirá as responsabilidades abaixo:

- de tomar as principais decisões, como a necessidade de alterar o protocolo, por qualquer motivo;
- monitoramento e supervisão do progresso do estudo;
- análise das informações relevantes de outras fontes;
- avaliar as recomendações do DMC;
- informar e aconselhar o Grupo de Gestão do Estudo em todos os aspectos do estudo.

O TSC inclui um experiente gastroenterologista, especialistas em estudos clínicos, investigadores chefe, representante clínico de um país de baixa e média renda (LMIC), e um representante de pacientes. Reuniões presenciais ou teleconferências serão mantidas em intervalos regulares, determinados pela necessidade, mas no mínimo uma vez por ano. Um Documento inicial do TSC, que detalhará como conduzirá seus negócios, será objeto de acordo na primeira reunião.

Quando houver dados dos resultados para 1.000 participantes do estudo, o TSC analisará a taxa de recrutamento do estudo e as taxas gerais de evento. O TSC avaliará como a taxa de recrutamento e as taxas de evento estão se comparando com aquelas esperadas antes do estudo, e adotará a ação necessária conforme essas informações.

3.6 RESPONSABILIDADES DOS COLABORADORES

A coordenação dentro de cada hospital participante será feita por um Investigador Principal local, cuja responsabilidade será detalhada em um acordo antes do início do estudo, e incluirá:

- garantir que todas as aprovações necessárias tenham sido obtidas antes de iniciar o estudo;
- delegar responsabilidades relacionadas ao estudo apenas para pessoas com treinamento e qualificação adequadas;
- treinar as equipes relevantes de médicos e enfermeiros que atendem pacientes gastroenterológicos e garantir que o conhecimento na área se mantenha atualizado em relação ao estudo e seus procedimentos (há quadros na parede, resumos em formato de bolso e apresentações do PowerPoint para auxiliar com isso);
- concordar em cumprir com o Protocolo de estudo final e quaisquer alterações relevantes;
- garantir que todos os pacientes com sangramento gastrointestinal sejam considerados imediatamente para o estudo;
- garantir que o consentimento seja obtido em linha com procedimentos localmente aprovados;

- garantir que os dados de registro e de resultado do paciente sejam preenchidos e transmitidos para o TCC de forma oportuna;
- garantir que o Arquivo de Estudo do Investigador está atualizado e completo;
- garantir que todos os eventos adversos sejam imediatamente reportados ao TCC;
- responsabilidade por tratamentos do estudo em seus centros;
- garantir que o estudo seja conduzido em conformidade com ICH GCP e que atenda todas as exigências regulatórias locais e nacionais;
- permitir acesso aos dados da fonte para monitoramento, auditoria e inspeção;
- ser responsável pelo arquivamento de todos os documentos originais do estudo, incluindo formulários de dados por cinco anos após o final do estudo.

3.7 RESPONSABILIDADES DO CENTRO DE COORDENAÇÃO DO ESTUDO E GRUPO DE GESTÃO DO ESTUDO

O Grupo de Gestão do Estudo (TMG) consistirá dos membros do Comitê de Protocolo (seção 3.3) mais um gestor do estudo, gestor de dados e administrador do estudo.

O TCC agirá em nome do Patrocinador e será responsável perante o TMG por garantir que todas as responsabilidades do Patrocinador sejam realizadas. As responsabilidades incluem (entre outras):

- comunicar ao Comitê Diretor do Estudo (TSC);
- manter o Arquivo Mestre de Estudos;
- identificar sites do estudo;
- confirmar se todas as aprovações estão em vigor antes da liberação do tratamento do estudo e o início do centro num local;
- oferecer treinamento sobre o estudo;
- oferecer materiais de estudo;
- centro de gestão de dados;
- serviço de consultoria de 24 horas e de suspensão do cegamento;
- oferecer aos colaboradores informações regulares sobre o progresso do estudo;
- responder a qualquer pergunta (por ex., dos colaboradores) sobre o estudo;
- garantir a segurança e qualidade dos dados e observar leis de proteção de dados;
- relatórios de segurança;
- garantir que o estudo seja conduzido em conformidade com ICH GCP;
- análises estatística;
- publicação dos resultados do estudo.

3.8 ENTRANDO EM CONTATO COM O TCC EM UMA EMERGÊNCIA

Para dúvidas urgentes, relatos de eventos adversos e questões relacionadas à suspensão do cegamento, os investigadores podem entrar em contato com o serviço telefônico de 24 horas oferecido pelo TCC. Um número de central telefônica é indicado no Arquivo de Estudo do Investigador, e cartazes.

3.9 PUBLICAÇÃO E DISSEMINAÇÃO DE RESULTADOS

O protocolo e os resultados do estudo serão publicados em revistas médicas, com análise de pares. Todas as publicações seguirão a declaração CONSORT.⁴² Links para a publicação serão fornecidos em todos os registros aplicáveis. A disseminação de resultados aos pacientes ocorrerá pela mídia, website do estudo (haltit.lshtm.ac.uk) e organizações relevantes de pacientes. Os investigadores colaborativos desempenharão uma função vital na disseminação dos resultados para colegas e pacientes.

O sucesso do estudo depende inteiramente da colaboração de enfermeiras e médicos dos hospitais participantes e daqueles que detêm responsabilidades chave para o estudo. Assim, o crédito para o estudo será alocado para os principais colaboradores de um centro participante, pois é crucial que aqueles que recebam o crédito pelo trabalho, sejam aqueles que realmente se envolveram e realizaram. Os resultados do estudo serão comunicados primeiramente aos colaboradores do estudo.

3.10 APOIO FINANCEIRO

O estudo HALT-IT é financiado pelo programa NIHR Health Technology Assessment [Avaliação de Tecnologia na Saúde] do NIHR. O financiamento desse estudo cobre custos de materiais para o estudo, reuniões e custos centrais de organização. O design e a gestão do estudo são totalmente independentes dos produtores do ácido tranexâmico, que não é um produto novo.

Estudos de grande porte de drogas desse tipo, envolvendo muitos hospitais, são importantes para futuros pacientes, mas são viáveis apenas se aqueles que estão colaborando o façam sem pagamento (excetuando-se reembolsos de baixo custo que possam surgir). Os acordos para o reembolso de custos locais serão feitos com antecedência.



4. ABREVIACÕES USADAS

AE	Evento adverso
AR	Reação adversa
CONSORT	CONsolidated Standards Of Reporting Trials (Normas consolidadas ao relatar estudos)
CRF	Formulários de registro clínico
DMC	Comitê de Monitoramento de Dados
GCP	Boas Práticas Clínicas
GMP	Boas Práticas de Produção
GI	Gastrointestinal
HPLC	Cromatografia Líquida de Alto Desempenho
ICH GCP	Conferência internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas
ICMJE	Comitê internacional para Editores de Revistas Médicas
kg	quilograma
LMIC	País de renda baixa e média
LSHTM	London School of Hygiene & Tropical Medicine [Escola de Higiene e Medicina Tropical de Londres]
mg	miligrama
mL	mililitro
PeR	Representante pessoal
PrR	Representante profissional
PSF	Arquivo de Especificação do Produto
QP	Pessoa Qualificada
SAE	Evento adverso grave
SAR	Reação adversa grave
SUSAR	Suspeita de reação adversa grave inesperada
TCC	Centro de Coordenação do Estudo
TMG	Grupo de Gestão do Estudo
TSC	Comitê Diretor do Estudo
TXA	Ácido Tranexâmico
UK	Reino Unido
OMS	Organização Mundial de Saúde



5. REFERÊNCIAS

1. Button L, Roberts S, Evans P, et al. Hospitalized incidence and case fatality for upper gastrointestinal bleeding from 1999 to 2007: A record linkage study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2011. 33(1): p. 64-76.
2. Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D, et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut*, 2011. 60(10): p. 1327-35.
3. Williams JG, Roberts SE, Ali MF, et al. Gastroenterology services in the UK. The burden of disease, and the organisation and delivery of services for gastrointestinal and liver disorders: a review of the evidence. *Gut*, 2007. 56 Suppl 1: p. 1-113.
4. van der Werf MJ, de Vlas SJ, Brooker S, et al. Quantification of clinical morbidity associated with schistosome infection in sub-Saharan Africa. *Acta Tropica*, 2003. 86(2-3): p. 125-39.
5. British Society of Gastroenterology UK comparative audit of upper gastrointestinal bleeding and the use of blood (http://www.bsg.org.uk/pdf_word_docs/blood_audit_report_07.pdf). 2007.
6. Barkun A, Sabbah S, Enns R, et al. The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): Endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting. *The American journal of gastroenterology*, 2004. 99(7): p. 1238-1246.
7. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, et al. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology*, 2004. 40(3): p. 652-659.
8. D'Amico G and De Franchis R Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology*, 2003. 38(3): p. 599-612.
9. Lau J, Sung J, Lee K, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *New England Journal of Medicine*, 2000. 343(5): p. 310-316.
10. Jairath V and Barkun A Improving outcomes from acute upper gastrointestinal bleeding. *Gut*, 2012. 61(9): p. 1246-1249.
11. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, et al. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. Steering Committee and members of the National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. *BMJ*, 1995. 311(6999): p. 222-6.
12. Barnert J and Messmann H Diagnosis and management of lower gastrointestinal bleeding. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2009. 6(11): p. 637-46.
13. Farrell JJ and Friedman LS Review article: the management of lower gastrointestinal bleeding. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2005. 21(11): p. 1281-98.
14. Longstreth GF Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *The American journal of gastroenterology*, 1997. 92(3): p. 419-24.
15. Ker K, Edwards P, Perel P, et al. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ*, 2012. 344: p. e3054.
16. The CRASH-2 Collaborators Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2010. 376(9734): p. 23-32.
17. The CRASH-2 Collaborators The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet*, 2011. 377(9771): p. 1096-101, 1101 e1-2.
18. Guerriero C, Cairns J, Perel P, et al. Cost-effectiveness analysis of administering tranexamic acid to bleeding trauma patients using evidence from the CRASH-2 trial. *PLoS One*, 2011. 6(5): p. e18987.
19. OMS, *Resumo do relatório da 18a. reunião do Comitê de Especialistas da OMS sobre a Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais*. 2011: Genebra.
20. Glud LL, Klingenberg SL, and Langholz E Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012. 1: p. CD006640.
21. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Annals of Internal Medicine*, 2010. 152(2): p. 101-13.
22. Sung JJ, Chan FK, Chen M, et al. Asia-Pacific Working Group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gut*, 2011. 60(9): p. 1170-7.
23. National Institute for Health and Clinical Excellence Management of acute upper gastrointestinal bleeding (Clinical guideline 141) <http://guidance.nice.org.uk/CG141>, 2012.
24. Kety D and Woods KL Impact of clinical trials on clinical practice: example of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Lancet*, 1993. 342(8876): p. 891-4.

25. Prentice CR Basis of antifibrinolytic therapy. *Journal of Clinical Pathology. Supplement (Royal College of Pathologists)*, 1980. 14: p. 35-40.
26. al-Mohana JM, Lowe GD, Murray GD, et al. Association of fibrinolytic tests with outcome of acute upper-gastrointestinal-tract bleeding. *Lancet*, 1993. 341(8844): p. 518-21.
27. Poller L and Thomson J Evidence for a relationship between fibrinolysis and haematemesis. *British Journal of Haematology*, 1973. 24: p. 664.
28. Dunn CJ and Goa KL Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs*, 1999. 57(6): p. 1005-32.
29. Kalavrouziotis D, Voisine P, Mohammadi S, et al. High-dose tranexamic acid is an independent predictor of early seizure after cardiopulmonary bypass. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2012. 93(1): p. 148-54.
30. Manji RA, Grocott HP, Leake J, et al. Seizures following cardiac surgery: the impact of tranexamic acid and other risk factors. *Canadian Journal of Anesthesia*, 2012. 59(1): p. 6-13.
31. Murkin JM, Falter F, Granton J, et al. High-dose tranexamic Acid is associated with nonischemic clinical seizures in cardiac surgical patients. *Anesthesia & Analgesia*, 2010. 110(2): p. 350-3.
32. Keyl C, Uhl R, Beyersdorf F, et al. High-dose tranexamic acid is related to increased risk of generalized seizures after aortic valve replacement. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2011. 39(5): p. e114-e121.
33. Peto R and Baigent C Trials: the next 50 years. Large scale randomised evidence of moderate benefits. *BMJ*, 1998. 317(7167): p. 1170-1.
34. Straube S, Tramer MR, Moore RA, et al. Mortality with upper gastrointestinal bleeding and perforation: effects of time and NSAID use. *BMC Gastroenterology*, 2009. 9: p. 41.
35. Summary of Product Characteristics for Cyklokapron
<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/16512/SPC/Cyklokapron+Tablets/> (accessed 21/05/12).
36. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011. 3: p. CD001886.
37. Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, et al. The dose-response relationship of tranexamic acid. *Anesthesiology*, 1995. 82(2): p. 383-92.
38. Wallace M and Shelkey M Monitoring functional status in hospitalized older adults. *The American Journal of Nursing*, 2008. 108(4): p. 64-71; quiz 71-2.
39. DAMOCLES study group A proposed charter for clinical trial data monitoring committees: Helping them to do their job well. *Lancet*, 2005. 365(9460): p. 711-722.
40. Haybittle JL Repeated assessment of results in clinical trials of cancer treatment. *British Journal of Radiology*, 1971. 44(526): p. 793-7.
41. Peto R, Pike MC, Armitage P, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples. *British Journal of Cancer*, 1977. 35(1): p. 1-39.
42. Moher D, Schulz KF, and Altman DG The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet*, 2001. 357(9263): p. 1191-4.



6. Anexos

Anexo 1: Formulário de registro

Anexo 2: Formulário de resultado

Anexo 3: Documentos específicos do centro/país

- a) Folheto breve de informações para pacientes e parentes
- b) Visão geral do procedimento de consentimento
- c) Folheto informativo para pacientes e representantes
- d) Formulário de consentimento informado

Anexo 4: Composição do Comitê de Monitoramento de Dados (MDC) e o Comitê Diretor do Estudo (TSC)

Anexo 5: Fundamento específico do país para o estudo e outras informações relevantes de protocolo

Anexo 1 - Formulário de registro



REGISTRO

PREENCHA 1–19 ANTES DE RANDOMIZAR O PACIENTE

SOBRE O HOSPITAL

1. País	
2. Código do hospital (em seu Arquivo de Estudo)	

SOBRE O PACIENTE (verifique que todas as informações abaixo estejam contidas nos registros médicos)

3. Iniciais do paciente	nome	sobrenome	
4. Sexo (marcar)	MASCULINO	FEMININO	
5. Idade			
6. Tempo desde o início dos sintomas de sangramento GI	horas	Em relação a ESTE episódio agudo apenas	
7. Localização suspeita do sangramento GI (marcar um)	SUPERIOR	INFERIOR	
8. Hematêmese ou vômito escuro (marcar)	SIM	NÃO	Também marque SIM se houver presença de sangue na aspiração nasogástrica
9. Melena ou sangue fresco no reto (marcar)	SIM	NÃO	Também marque SIM se houver sangue oculto ou bruto no exame retal
10. Sangue varicoso suspeito? (marcar)	SIM	NÃO	
11. Pressão sanguínea sistólica	mmHg	Medida mais recente antes da randomização	
12. Batimentos cardíacos	batidas por minuto	Medida mais recente antes da randomização	
13. Sinais de choque presente? (marcar)	SIM	NÃO	Avaliação de choque com base em sinais clínicos (por ex alta pressão sanguínea, taquicardia, redução na produção da urina) que exija intervenção (por ex, fluidos intravenosos)
14. Sangramento ativo suspeito? (marcar)	SIM	NÃO	Decisão clínica depois de considerar história, sinais e sintomas
15. Comorbidades importantes? (marcar todas que se aplicam)	CARDIOVASCULAR	RESPIRATÓRIA	HEPÁTICA
			RENAL
			MALIGNIDADE
			OUTRAS COMORBIDADES IMPORTANTES
16. Está em terapia anticoagulante? (marcar)	SIM	NÃO	DESCONHECIDO
17. Admissão emergencial? (marcar)	SIM	NÃO	Se o paciente já está hospitalizado, marcar 'não'

INFORMAÇÕES DE RANDOMIZAÇÃO

(totalmente elegível, se adulto, sangramento GI superior ou inferior, e incerteza sobre o uso de um antifibrinolítico naquele paciente particular)

18. Sexo (marcar)	SIM		NÃO	
			não randomize, registre no registro de triagem	
19. Consentimento para entrar obtido de (marcar)	RENÚNCIA	PARENTE	OUTRO REPRESENTANTE	PACIENTE
20. Número de pacote de tratamento <i>Pegue o menor número de pacote de tratamento disponível</i>	CAIXA		PACOTE	
21. Data de randomização	dia	mês	ano	
22. Horário de randomização (horário de 24 horas)	horas	minutos		
23. a) Nome de pessoa que está randomizando o paciente	nome		sobrenome	
b) Assinatura				

ENVIE ESSES DADOS PARA O CENTRO COORDENADOR IMEDIATAMENTE APÓS A RANDOMIZAÇÃO – VIDE ORIENTAÇÃO NO VERSO

ORIENTAÇÃO DE FORMULÁRIOS DE DADOS

DEPOIS DE PREENCHER ESTE FORMULÁRIO EM PAPEL, VOCÊ PODE:

- ❖ Digitar esse dados diretamente na base de dados do estudo. Para obter nome de usuário e senha, entre em contato com haltit.data@Lshtm.ac.uk
- ❖ Envie como documento escaneado seguro por e-mail para haltit.data@Lshtm.ac.uk ou enviar uma cópia digitalizada - veja o arquivo do estudo para detalhes
- ❖ Fax para +44 20 7299 4663
- ❖ Armazene este formulário original em seu Arquivo de Estudo do Investigador
- ❖ **DÊ UMA CÓPIA DESTE FORMULÁRIO PREENCHIDO PARA A PESSOA RESPONSÁVEL PELO PREENCHIMENTO DO FORMULÁRIO DE RESULTADO EM SEU HOSPITAL**

OBS:

PARA EVENTOS ADVERSOS, SUSPENSÃO DO CEGAMENTO E OUTRAS DÚVIDAS URGENTES, TELEFONE PARA +44(0)7768 707500

NOTE: SE SUA DÚVIDA NÃO FOR URGENTE, USE OS DADOS DE CONTATO NORMAIS NO ARQUIVO DO ESTUDO DO INVESTIGADOR E CARTAZES

Anexo 2 - Formulário de resultado



RESULTADO

Preencher na alta do hospital de randomização, morte no hospital ou 28 dias após a randomização, o que ocorrer primeiro

Anexar colante do pacote de tratamento ou escrever número pacote/caixa:

--	--	--	--	--	--	--	--

1. HOSPITAL

a) País	
b) Código do hospital	

2. DADOS DO PACIENTE

a) Iniciais	nome	sobrenome
b) Idade ao entrar		
c) Consentimento escrito obtido do paciente ou representante?	SIM	NÃO
d) Se não houver consentimento escrito, informe motivo		

3. SITUAÇÃO DO PACIENTE:

3.1 Morte no hospital (se sim, preencha abaixo – se não, preencha 3.2)

a) Data da morte	dia	mes	ano
b) Horário da morte (horário 24-horas)	horas	minutos	
c) Principal causa da morte (marque apenas uma opção)	<input type="checkbox"/> Hemorragia <input type="checkbox"/> Malignidade <input type="checkbox"/> Infarto do miocárdio <input type="checkbox"/> Pneumonia <input type="checkbox"/> Derrame <input type="checkbox"/> Embolia pulmonar <input type="checkbox"/> Outros (descreva, 1 diagnóstico apenas)		

3.2 Paciente vivo (se sim, preencha uma seção abaixo – se não, preencha 3.1)

a) Recebeu alta do hospital? (Data)	dia	mes	ano
b) Ainda no hospital no dia 28º? (Data)	dia	mes	ano

4. PROCEDIMENTOS (circule uma opção em cada linha)

a) Procedimento endoscópico de diagnóstico	SIM	NÃO
b) Procedimento endoscópico terapêutico	SIM	NÃO
c) Procedimento radiológico de diagnóstico	SIM	NÃO
d) Procedimento radiológico terapêutico	SIM	NÃO
e) Intervenção cirúrgica	SIM	NÃO

5. CAUSA PRIMÁRIA DE SANGRAMENTO (marque apenas uma opção)

SANGRAMENTO GI SUPERIOR	SANGRAMENTO GI INFERIOR
<input type="checkbox"/> Úlcera péptica ou erosiva	<input type="checkbox"/> Doença diverticular
<input type="checkbox"/> Varizes	<input type="checkbox"/> Colite
<input type="checkbox"/> Lesão vascular	<input type="checkbox"/> Lesão vascular
<input type="checkbox"/> Malignidade	<input type="checkbox"/> Malignidade
<input type="checkbox"/> Outro/desconhecido	<input type="checkbox"/> Infecção
	<input type="checkbox"/> Outro/desconhecido

6. TRATAMENTO DO ESTUDO (só marque SIM se a dose completa for dada)

a) Dose de ataque dada	SIM	NÃO
b) Dose de manutenção dada	SIM	NÃO

7. OUTROS TRATAMENTOS (circule uma opção em cada linha)

a) Erradicação de <i>Helicobacter pylori</i>	SIM	NÃO
b) Antagonistas do receptor H2	SIM	NÃO
c) Inibidores da bomba de prótons	SIM	NÃO
d) Vasopressina / análogo	SIM	NÃO
e) Antibióticos para sangramento varicoso	SIM	NÃO
f) Antifibrinolíticas	SIM	NÃO

8. TRANSFUÇÃO DE PRODUTOS SANGÜÍNEOS (se nenhum, inclua 0)

a) Houve transfusão de produtos sanguíneos?	SIM	NÃO
b) Unidades hemácias/sangue inteiro (parte unidade = 1 unidade)		unidades
c) Plasma congelado (parte unidade = 1 unidade)		unidades
d) Plaquetas (parte unidade = 1 unidade)		unidades

9. GESTÃO (se nenhum, inclua 0)

a) Dias na Unidade de Tratamento Intensivo (UTI)		dias
b) Dias na Unidade de Alta Dependência (UAD)		dias

10. COMPLICAÇÕES (circule uma opção em cada linha)

a) Ressangramento	SIM	NÃO
b) Trombose venosa profunda	SIM	NÃO
c) Embolia pulmonar	SIM	NÃO
d) Derrame	SIM	NÃO
e) Infarto do miocárdio	SIM	NÃO
f) Outro evento cardíaco significativo	SIM	NÃO
g) Septicemia	SIM	NÃO
h) Pneumonia	SIM	NÃO
i) Insuficiência respiratória	SIM	NÃO
j) Insuficiência hepática	SIM	NÃO
k) Insuficiência renal	SIM	NÃO
l) Convulsões	SIM	NÃO

Qualquer complicação não listada acima - comunique conforme o protocolo usando um formulário de Comunicação de Evento adverso.

11. AUTONOMIA DO PACIENTE (circule uma opção em cada linha)

	INDEPENDENTE?	
a) Banho (banho de esponja, banheira ou chuveiro) – Não recebe ajuda ou recebe ajuda apenas para banhar uma parte do corpo	SIM	NÃO
b) Vestir – Veste-se sem assistência, exceto para amarrar sapatos	SIM	NÃO
c) Uso do sanitário – Vai ao banheiro, usa o sanitário, arruma as roupas e volta sem auxílio (pode usar bengala ou andador para apoio, e penico/urinal à noite)	SIM	NÃO
d) Transferência – Sai e entra na cama e cadeira sem auxílio (pode usar bengala ou andador)	SIM	NÃO
e) Continência – Controla bexiga e intestino completamente (sem 'acidentes' ocasionais)	SIM	NÃO
f) Alimentação – Alimenta-se sozinho, sem auxílio (exceto para ajuda para cortar carne ou passar manteiga no pão)	SIM	NÃO

12. PESSOA QUE PREENCHEU O FORMULÁRIO (PI é responsável pelos dados enviados)

a) Nome	nome	sobrenome
b) Cargo		
c) Assinatura		
d) Data	dia	mes / ano

VEJA NOTAS DE ORIENTAÇÃO NO VERSO

ORIENTAÇÃO DETALHADA PARA PREENCHER ESTE FORMULÁRIO PODE SER ENCONTRADA NO ARQUIVO DE ESTUDO DE INVESTIGADOR

DEPOIS DE PREENCHER ESTE FORMULÁRIO EM PAPEL, VOCÊ PODE:

- ❖ Digitar esse dados diretamente na base de dados do estudo. Para obter nome de usuário e senha, entre em contato com haltit.data@Lshmt.ac.uk
- ❖ Envie como documento digitalizado seguro por e-mail para haltit.data@Lshmt.ac.uk ou enviar uma cópia digitalizada - veja o arquivo do estudo para orientação
- ❖ Fax para +44 20 7299 4663

ARMAZENE ESTE FORMULÁRIO ORIGINAL EM SEU ARQUIVO DE ESTUDO

Anexo 3a - Folheto breve de informações para pacientes e parentes

Haemorrhage Alleviation with Tranexamic Acid – InTestinal system (HALT-IT - "Alívio da Hemorragia com Ácido Tranexâmico - sistema Intestinal)

O ESTUDO HALT-IT BREVES INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA



Ácido tranexâmico para o tratamento de hemorragia gastrointestinal:
um estudo internacional randomizado, duplo cego, controlado por placebo

Você (o paciente) tem sangramento no tubo digestivo que precisa ser interrompido rapidamente. Serão realizados todos os tratamentos usuais que fornecemos neste hospital para o sangramento. Além disso, estamos convidando você para participar de um estudo, que verá se um tratamento chamado *ácido tranexâmico* reduz sangramento do tubo digestivo. Nossa expectativa é que esse tratamento leve a uma melhora na recuperação. Sabemos que o tratamento ajuda pessoas com outros tipos de sangramento, mas ainda não sabemos se funciona com sangramento digestivo.

Neste estudo, metade dos pacientes receberá o tratamento em estudo (*ácido tranexâmico*) e a outra metade receberá um tratamento simulado (placebo). Se você participar desse estudo, você (o paciente) receberá o tratamento em estudo ou o placebo imediatamente. O tratamento lhe será fornecido via gotejamento durante 24 horas. Também precisaremos coletar algumas informações sobre seu estado médico (do paciente), enviando-as para um escritório central em Londres.

Se quiser saber mais sobre o nosso estudo neste momento, podemos fazer isso agora. Do contrário, falaremos a respeito em outro momento. Podemos prosseguir com o tratamento em estudo?

Sim, permito que prossigam.

Nome do paciente
ou representante

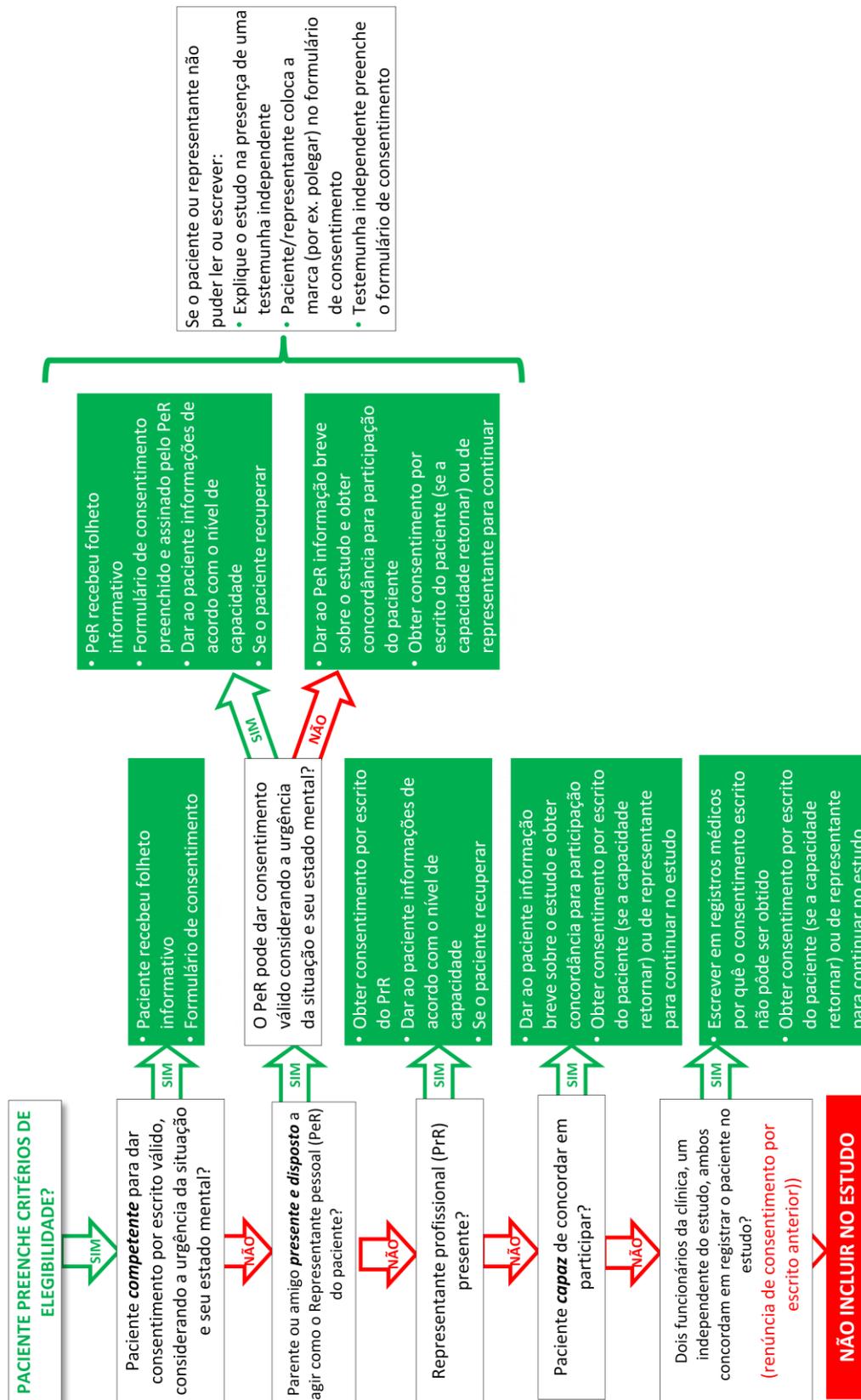
Data

Assinatura (digital do polegar ou
outra marca, se não puder assinar)

[Essas informações podem ser apresentadas verbalmente e não precisam ser usadas literalmente. Elas podem ser adaptadas a cada situação e este texto é somente um guia. Um formulário assinado não é obrigatório e, se assinado, não deverá ser visto como um Consentimento informado.]

Estudo HALT-IT – Folheto informativo resumido versão internacional 1.0 datada 26 de novembro de 2012 BRAZIL

Anexo 3b - Visão geral do procedimento de consentimento



Anexo 3c - Folheto informativo para pacientes e representantes

Haemorrhage Alleviation with Tranexamic Acid – InTestinal system (HALT-IT - "Alívio da Hemorragia com Ácido Tranexâmico - sistema Intestinal)

O ESTUDO CLÍNICO HALT-IT INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

Título da pesquisa: Ácido tranexâmico para o tratamento de hemorragia gastrointestinal: um estudo internacional randomizado, duplo cego, controlado por placebo
Número do hospital local do estudo:
Versão do folheto: 1.0, 26/11/2012

Este hospital está participando de um estudo internacional para encontrar formas melhores para tratar o sangramento do tubo digestivo

Uma das alternativas abaixo se aplica a você:

- 1) Você é um paciente com sangramento do tubo digestivo. Estamos convidando você a participar deste estudo.
- 2) Você é um paciente que sofreu de sangramento do tubo digestivo. Quando você estava muito mal, foi incluído neste estudo clínico. Agora estamos pedindo que considere participar do resto do estudo.
- 3) Você é representante de um paciente com sangramento do tubo digestivo. Estamos pedindo que você decida, em nome do(a) paciente, se ele(a) pode participar deste estudo clínico. Talvez você queira pensar se acha que o(a) paciente concordaria em participar, caso ele(a) estivesse bem o bastante para decidir.

Para que serve este folheto?

Antes de você decidir participar deste estudo, gostaríamos que soubesse por que ele está sendo feito e o que ele envolve.

Uma pessoa de nossa equipe explicará este folheto para você e responderá a qualquer dúvida que tenha. Estimamos que sejam necessários aproximadamente 20 minutos.

Você pode falar com outras pessoas sobre o estudo, se desejar.

Qual a razão desse estudo?

Estamos estudando para ver se há um tratamento melhor para o sangramento do tubo digestivo. Esperamos que o tratamento em estudo (uma droga chamada ácido tranexâmico), que ajuda a coagulação do sangue, reduzirá o sangramento do tubo digestivo. Mas também é possível que cause coágulos onde não são necessários.

O ácido tranexâmico não é uma droga nova. Já é usada para ajudar as pessoas que estão sangrando após uma cirurgia ou acidente. Esperamos que este tratamento trará mais benefícios do que malefícios para pacientes que estão sangrando pelo tubo digestivo, mas ainda não temos certeza disso.

Por que fui convidado a participar?

Você (o paciente) tem sangramento no tubo digestivo que precisa ser tratado rapidamente. Seu médico acha que você pode participar do estudo, mas a decisão de participar ou não cabe apenas a você.

Se resolver participar, você será uma das cerca de 8.000 pessoas com sangramento do tubo digestivo que estão participando neste estudo, que está ocorrendo no mundo todo.

Haemorrhage Alleviation with Tranexamic Acid – InTestinal system (HALT-IT - “Alívio da Hemorragia com Ácido Tranexâmico - sistema Intestinal)

Um paciente não pode participar deste estudo se:

- o médico for da opinião de que há um motivo particular pelo qual o ácido tranexâmico definitivamente não deva ser administrado
- o médico for da opinião de que há um motivo particular pelo qual o ácido tranexâmico definitivamente deva ser administrado
- o paciente não for um adulto

Você (o paciente) foi convidado para participar deste estudo porque nenhuma das condições acima se aplicam a você.

Preciso participar?

Não. Seu médico acha que você pode participar do estudo, mas a decisão de participar ou não cabe apenas a você. Se não quiser participar, seu médico ainda cuidará de você e lhe administrará todos os outros tratamentos de que precisa.

Como o estudo funciona?

Não sabemos se administrar o ácido tranexâmico junto com todos os tratamentos usuais para sangramento do tubo digestivo será melhor ou não. A melhor forma de descobrir é ver como as pessoas que o recebem reagem em comparação com aquelas que não o recebem. Para isso, as pessoas que participam do estudo serão alocadas em um dos dois grupos. Um grupo receberá o tratamento em estudo (ácido tranexâmico). O outro grupo receberá um tratamento simulado (placebo). A alocação das pessoas em cada grupo é feita de forma aleatória e cada pessoa tem a mesma chance de ser colocada em qualquer um dos grupos. O tratamento em estudo e o tratamento simulado parecem iguais, então você e seu médico não saberão em que grupo você está.

O que acontecerá comigo se eu participar?

Você receberá todos os tratamentos usuais para ajudar com o seu sangramento. Você também receberá um dos tratamentos em estudo (ácido tranexâmico ou placebo). Você começará esse tratamento agora mesmo. O tratamento lhe será fornecido via gotejamento durante 24 horas. O tratamento em estudo é gratuito. Você não precisará de exames extras nem passar mais tempo no hospital em função do estudo.

Você poderá levar este folheto para casa e pediremos que assine um formulário de consentimento.

Gostaríamos também de enviar uma carta para comunicar ao seu médico pessoal que você está participando do estudo.

O que acontecerá em seguida?

Vamos querer saber sobre sua saúde depois que você deixar o hospital. Ao receber alta hospitalar, você receberá um cartão. Caso precise procurar ajuda médica em função de algum problema de saúde em até um mês após ter vindo ao hospital, mostre esse cartão ao médico ou enfermeira que o atender.

Terei algum problema se participar?

Outros estudos sugerem que o tratamento em estudo (ácido tranexâmico) não causa coágulos sanguíneos indesejados e não há efeitos colaterais negativos com o uso no curto prazo, mas não sabemos se isso ocorrerá para pessoas com o seu problema de saúde. Seu médico observará você e lhe administrará o melhor tratamento disponível se houver algum problema. Eles também avisarão às pessoas que estão conduzindo o estudo.

Terei alguma vantagem se participar?

Não sabemos se este estudo vai ajudá-lo. Mas vai ajudar os médicos a tratarem pessoas que sofrem de sangramento do tubo digestivo no futuro.

Posso mudar de ideia sobre participar do estudo?

Sim. Se você mudar de ideia sobre participar, basta dizer ao seu médico que não quer mais participar do estudo, e isso pode ser feito a qualquer momento. Seu médico ainda cuidará de você e lhe administrará todos os outros tratamentos de que precisa. Esperamos que você continue permitindo que usemos as informações sobre como você estava reagindo, mas se não quiser, basta avisar seu médico.

Quais informações serão coletadas a meu respeito?

Registraremos detalhes sobre seu sangramento, os medicamentos que toma e como você está reagindo.

Talvez a equipe da matriz em Londres também queira guardar uma cópia de seu formulário de consentimento assinado. Com isso, eles poderão garantir que o estudo está sendo realizado corretamente.

Minhas informações serão mantidas sob confidencialidade?

Todas as informações coletadas sobre você serão mantidas sob confidencialidade. As informações só serão acessadas pelos médicos que estão conduzindo o estudo, pela equipe na matriz em Londres e autoridades que verificam se o estudo está sendo realizado adequadamente.

Seu médico enviará alguns dados sobre você para a equipe do estudo em Londres, que os guardarão de forma segura. Seus dados pessoais serão mantidos em um local seguro, separado das outras informações do estudo, e serão destruídos após cinco anos do final do estudo.

Os resultados do estudo serão publicados em uma publicação médica, de forma que outros médicos possam aprender com ele. Suas informações pessoais não serão incluídas no relatório de estudo e é impossível identificá-lo.

Os dados do estudo serão disponibilizados para pesquisadores no mundo todo, para que possam ser usados para aperfeiçoar o conhecimento médico e os cuidados com pacientes. Suas informações pessoais não serão incluídas de estudo e é impossível identificá-lo.

Quem é o responsável por este estudo?

O estudo é conduzido por uma equipe da London School of Hygiene & Tropical Medicine [Escola de Higiene e Medicina Tropical de Londres] da University of London [Universidade de Londres].

Quem está pagando por este estudo?

O estudo é pago pelo governo do Reino Unido. Seu médico não está sendo pago para incluir pacientes neste estudo. Somente os custos relacionados à condução do estudo serão reembolsados.

Quem verificou este estudo?

Para cuidar de seus interesses, este estudo foi cuidadosamente verificado por um grupo independente de pessoas chamado de Comitê de Ética em Pesquisa. Eles concordaram que podemos pedir que pessoas participem.

Terei acesso aos resultados do estudo?

O estudo deve terminar em 2018. Caso você deseje receber um resumo dos resultados deste estudo quando for concluído, pedimos que avise ao seu médico.

Outra alternativa seria acessar o website do estudo, para acompanhar seu progresso (haltit.lshtm.ac.uk).

Com quem posso falar caso eu tenha outras dúvidas?

Você pode falar com seus médicos e enfermeiras sobre o estudo. Eles farão o possível para responder às suas dúvidas. Você também pode falar com o Dr. [inserir nome], que é o responsável por este estudo no seu hospital. Você pode escrever para [ele/ela] no [endereço] ou entrar em contato pelo telefone [número].

Se continuar insatisfeito, você pode fazer uma reclamação formal para o diretor do hospital e/ou o Comitê de Ética que aprovou este estudo neste hospital. Seu médico poderá dar detalhes sobre como fazer isso.

O que mais preciso saber?

Se algo der errado e você for prejudicado durante o estudo, por negligência de alguém, talvez você possa ter uma base para pedir indenização. A London School of Hygiene & Tropical Medicine [Escola de Higiene e Medicina Tropical de Londres], organizadora o estudo, será responsável por reivindicações relacionadas a qualquer dano sofrido como resultado de participar deste estudo e que não tenha sido causado por negligência.

Você pode perguntar tudo o que desejar - antes, durante ou depois do estudo. Se tiver qualquer dúvida, fale com seu médico ou enfermeira do estudo, que poderão lhe dar informações atualizadas sobre as drogas/procedimentos envolvidos. Caso você queira ler a pesquisa sobre a qual este estudo se baseia, peça ao seu médico ou enfermeira do estudo.

Anexo 3d - Formulário de consentimento informado

FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO PARA O ESTUDO HALT-IT

[DADOS DE CONTATO DO HOSPITAL]

FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO PARA PACIENTE E REPRESENTANTE ESTUDO CLÍNICO HALT-IT

Título da pesquisa: Ácido tranexâmico para o tratamento de hemorragia gastrointestinal: um estudo internacional randomizado, duplo cego, controlado por placebo

Código do hospital		Investigador Principal Local					
Paciente hospital Número de ID		Número de randomização					
			CAIXA		PACOTE		
Nome do paciente		Se representante, relacionamento com o paciente					

Versão 1.0 datada de 26/11/2012

1. Li e entendi a ficha de informação (versão número 1.0, com data de 26 de novembro de 2012) e tive a oportunidade de tirar dúvidas.
2. Entendo que tenho a opção de participar deste estudo. Tenho a liberdade de sair a qualquer momento, sem precisar informar um motivo, sem afetar meus direitos ou tratamento (ou direitos ou tratamento do paciente).
3. Entendo que partes de meu prontuário médico (ou do prontuário médico do paciente) podem ser acessadas por pessoas envolvidas no estudo. Dou permissão para que acessem o prontuário.
4. Permito que uma cópia deste formulário seja disponibilizada para a equipe do estudo em Londres, para monitoramento.
5. Permito que meu médico pessoal seja avisado que eu estou participando deste estudo (ou que o paciente está participando).
6. Dou permissão para que os dados coletados a meu respeito neste estudo (com a remoção de minhas informações pessoais) sejam usados por pesquisadores de todo o mundo.
7. Concordo em participar (ou que o paciente participe) do estudo acima, o estudo HALT-IT.

Nome do paciente/representante

Data

Assinatura (digital do dedão, ou outra marca, se não
puder assinar)

Nome da pessoa que está dando o
consentimento

Data

Assinatura

Nome do Investigador Principal

Data

Assinatura

O paciente/representante não pode assinar. Como testemunha, confirmo que todas as informações a respeito do estudo lhe foi dada e que o paciente/representante consentiu em participar.

Nome da testemunha

Data

Assinatura

Original a ser preenchido no Arquivo de Estudo do Investigador, 1 cópia para o paciente, 1 cópia para ser guardada com os registros hospitalares do paciente

Formulário de consentimento internacional versão 1.0 datada de 26 de novembro de 2012 - BRAZIL

Protocolo ISRCTN11225767

Anexo 4 – Composição do DMC e do TSC

Composição do Comitê de Monitoramento de Dados (DMC)

NOME	AFILIAÇÃO	EXPERTISE
Professor Alan Barkun	McGill University, Canadá	Especialista clínico
Sr Tony Brady	Sealed Envelope Ltd, UK	Estatístico Independente
Dr Philip Devereaux	McMaster University, Canadá	Especialista em estudos clínicos
Professor Richard Gray	Oxford University, Reino Unido	Estatístico
Professor David Suresh	Christian Medical College Vellore, Índia	Especialista clínico

Composição do Comitê Diretor do Estudo (TSC)

NOME	AFILIAÇÃO	EXPERTISE
Professor Christopher Hawkey	University of Nottingham, Reino Unido	Gastroenterologista e Presidente do TSC
Dr Adefemi Afolabi	University of Ibadan, Nigéria	Cirurgião geral
Sra Barbara Farrell	University of Oxford, Reino Unido	Especialista em estudos clínicos
Sr Ken Halligan	UK	Representante dos pacientes
Professor David Henry	Institute for Clinical Evaluative Sciences, Canadá	Especialista em estudos clínicos
Dr Chris Metcalfe	University of Bristol, Reino Unido	Estatístico
Professor Ian Roberts	LSHTM, Reino Unido	Especialista em estudos clínicos

ANEXO 5 - Fundamento específico do país para o estudo e outras informações relevantes de protocolo: **Brasil**

Relevância para saúde pública:

A hemorragia aguda gastrointestinal (GI) é uma emergência comum, que traz risco à vida e resulta em um grande número de internações hospitalares no Brasil.¹ As causas mais frequentes de sangramento GI são úlceras pépticas e varizes esofágicas ou gástricas.¹

Estima-se que cerca de 15% dos pacientes internados no hospital com sangramento agudo GI vão a óbito.¹ Outras consequências do sangramento GI severo incluem a necessidade de intervenções cirúrgicas e transfusões de sangue, que não estão sempre disponíveis ou seguras. Um tratamento simples e de boa relação custo/benefício para reduzir a perda de sangue pode evitar muitas milhares de mortes prematuras e melhorar o resultado em pacientes com sangramento GI no Brasil e no resto do mundo.

Idade mínima considerada como adulto para recrutamento: 18 anos.

Organização local:

O estudo será organizado e supervisionado de forma central pelo Centro de Coordenação do Estudo (TCC, de *Trial Coordinating Centre*) no LSHTM. O Coordenador Nacional para o Brasil é o Dr Diogo F. V. Garcia no Hospital Samaritano de São Paulo. Suas responsabilidades incluirão ajudar o TCC a identificar centros de estudo no Brasil, garantir que as aprovações nacionais sejam obtidas e aconselhar os investigadores locais em relação a procedimentos de estudo, conforme necessário.

Referências:

1. Zaltman C, Souza HS, Castro ME, et al. Sangramento digestivo alto em um hospital brasileiro: estudo retrospectivo de registros endoscópicos. *Arquivos de gastroenterologia*, 2002. 39(2):74-80.