

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS DADOS CLÍNICOS DE DOIS
PROTOCOLOS COOPERATIVOS DE TRATAMENTO A PACIENTES
PORTADORES DE SARCOMA DE EWING**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Julie Francine Cerutti Santos
Prof. Dr. Rafael Roesler
Prof. Dr. Lauro José Gregianin

Porto Alegre
2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS DADOS CLÍNICOS DE DOIS
PROTOCOLOS COOPERATIVOS DE TRATAMENTO A PACIENTES
PORTADORES DE SARCOMA DE EWING**

Julie Francine Cerutti Santos

Orientador: Prof. Dr. Rafael Roesler

Co orientador: Prof. Dr. Lauro Gregianin

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre em Medicina:
Ciências Médicas, da Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Programa de Pós-
Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2018

CIP - Catalogação na Publicação

Santos, Julie Francine Cerutti
AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS DADOS CLÍNICOS DE DOIS
PROTOCOLOS COOPERATIVOS DE TRATAMENTO A PACIENTES
PORTADORES DE SARCOMA DE EWING / Julie Francine
Cerutti Santos. -- 2018.

103 f.

Orientador: Rafael Roesler.

Coorientador: Lauro José Gregianin.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2018.

1. Sarcoma de Ewing. 2. protocolo de pesquisa
clínica. 3. qualidade de dados clínicos. 4.
completude. 5. desvios e violações. I. Roesler,
Rafael, orient. II. Gregianin, Lauro José, coorient.
III. Título.

“Entrega o teu caminho ao Senhor, confia nele e ele tudo fará.”

Salmos, 37;5

AGRADECIMENTOS

À Deus, meus incansáveis agradecimentos: à vida e à saúde, da força ao entendimento,
à fé e esperança.

Agradeço à minha família, minha Mãe em especial, pela paciência, pela força, pela
resiliência e pelas orações.

Ao prof^o Dr. Rafael Roesler pela parceria e apoio nesta importante jornada.

Ao prof^o Dr. Lauro José Gregianin pelo suporte na condução desta pesquisa e pelo
trabalho desenvolvido em equipe na oncologia pediátrica.

Ao Dr. André Tesainer Brunetto pelo apoio, ajuda e confiança.

A todos da Família Instituto do Câncer Infantil que assim como Eu seguem na luta e
com Coragem por esta nobre causa.

RESUMO

Introdução: O câncer infantil é uma doença infrequente em relação à incidência na população adulta, contudo representa um importante problema de saúde coletiva sendo a principal causa de morte por doença nesta faixa etária. Todavia, pesquisadores se interessam em entender melhor as características clínicas e epidemiológicas dessa doença com a finalidade de assegurar a qualidade no tratamento e de planejar políticas de atendimento. A condução de um estudo clínico deve garantir a qualidade dos dados de acordo com as Boas Práticas Clínicas. Nos estudos clínicos podem haver limitações que prejudiquem a qualidade dos dados coletados. Esta pesquisa avaliou a experiência de dois ensaios clínicos cooperativos de iniciativa do investigador quanto à qualidade dos dados na América Latina. **Objetivos:** 1. avaliar e comparar a qualidade dos dados clínicos (completude e consistência) de dois protocolos cooperativos para tratamento de pacientes com sarcoma de Ewing; 2. identificar desvios e violações nos estudos; 3. avaliar o impacto dos treinamentos contínuos na qualidade dos dados clínicos. **Materiais e Métodos:** Trata-se de um estudo observacional transversal retrospectivo incluindo fichas clínicas em papel de 178 e eletrônicas de 294 participantes de pesquisa de dois ensaios clínicos denominados Ewing 1 e Ewing 2, respectivamente. Foram selecionadas as sete fichas clínicas consideradas mais relevantes pelo investigador em fases diferentes do protocolo (*baseline*, avaliação pré-quimioterapia, quimioterapia, avaliação pós-quimioterapia, radioterapia e cirurgia do tumor primário) utilizando as variáveis, foi verificado, as dimensões de qualidade dos dados entre os dois estudos. Adicionalmente, foram analisadas as mesmas variáveis em três momentos distintos dentro do protocolo Ewing 2 (anos de 2013, 2014 e 2016). As medidas de intervenção têm como o objetivo melhorar a qualidade dos dados coletados e são realizadas de forma constante durante a condução do estudo. **Resultados:** A taxa média geral de completude total (100%) de todas as fichas clínicas foi de 35% no Ewing 1 e de 27% no Ewing 2. Individualmente, os dados de completude do Ewing 1 se comportaram melhor em quatro das sete fichas analisadas ($p < 0,001$). As variáveis com falta de informação mais comuns a este estudo foram as datas do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), de início do estudo e de exames, método de análise de desidrogenase láctica, exames *Clearence* de Creatinina e exames pré ou pós quimioterapia, toxicidades, resposta histológica do

anatomopatológico e dosagem de radioterapia. No Ewing 1, a dimensão consistência (concordância dos dados das fichas com os do prontuário) foram encontradas “boa concordância” ($\geq 90\%$) nas fichas *baseline* e radioterapia do tumor primário, “fraca concordância” ($< 70\%$) nas quimioterapias e para os dados em geral. No Ewing 2, encontrou-se “boa concordância” para *baseline* e radioterapia tumor primário, “razoável concordância” para quimioterapias e dados gerais. A comparação entre os percentuais de desvios e violações foram menores no Ewing 2 com significância estatística para: ‘Não realizou exames ao diagnóstico’, ‘Não realizou avaliação pós indução’, ‘Não realizou avaliação pós consolidação’, ‘Momento da radioterapia e cirurgia do tumor primário diferentes do preconizado’, ‘Início do estudo sem TCLE’ e ‘Desobediência dos critérios de elegibilidade’. No estudo Ewing 2, encontramos uma evolução positiva na redução de *missing data* no decorrer dos três anos analisados. A completude dos dados no sistema eletrônico tanto aos casos novos como para o mesmo paciente apresentou melhores resultados ($p < 0,001$). **Conclusão:** A completude dos dados clínicos foi diferente nos 2 estudos. Os treinamentos e a otimização no sistema eletrônico de coleta auxiliaram na melhoria do processo de condução do ensaio clínico Ewing 2, tanto na completude quanto na consistência das informações coletadas ao longo do estudo.

Palavras-chave: Sarcoma de Ewing, protocolo de pesquisa clínica, coleta de dados, qualidade de dados clínicos, completude, confiabilidade, desvios e violações.

ABSTRACT

Introduction: Childhood cancer is an infrequent disease in relation to the incidence in the adult population but represents an important collective health problem being the main cause of death due to illness in this age group. However, researchers are interested in better understanding the clinical and epidemiological characteristics of this disease in order to ensure quality in treatment and to plan care policies. Conducting a clinical study should ensure the quality of the data in accordance with Good Clinical Practice. There may be limitations in clinical studies that impair the quality of the data collected. This study evaluated the experience of two cooperative clinical trials of the investigator's initiative regarding data quality in Latin America. **Objectives:** To evaluate and compare the quality of clinical data (completeness and consistency) of two cooperative protocols for the treatment of patients with Ewing's sarcoma; 2. identify deviations and violations in the studies; 3. evaluate the impact of continuous training on the quality of clinical data. **Materials and Methods:** This is a retrospective cross-sectional observational study including paper clinical records of 178 and electronic records of 294 research participants from two clinical trials, Ewing 1 and Ewing 2, respectively. The seven clinical files considered most relevant by the investigator at different phases of the protocol (baseline, pre-chemotherapy, chemotherapy, post-chemotherapy evaluation, radiotherapy and primary tumor surgery) using the variables, it was verified, the data quality dimensions between the two studies. In addition, the same variables were analyzed in three different moments within the Ewing 2 protocol (years of 2013, 2014 and 2016). The intervention measures aim to improve the quality of the collected data and are performed consistently during the conduction of the study. **Results:** The overall mean overall completeness (100%) of all clinical records was 35% for Ewing 1 and 27% for Ewing 2. Individually, Ewing 1 completeness data behaved better on four of the seven tokens analyzed ($p < 0.001$). The most common variables lacking in this study were the dates of the ICCT, the beginning of the study and the examinations, the lactate dehydrogenase analysis method, the *Clearance* creatinine exams and the pre or post chemotherapy exams, toxicities, pathological histological response and dosage of radiotherapy. In Ewing 1, the consistency dimension (concordance of the data of the records with those of the medical chart), "good concordance" ($\geq 90\%$) was found in baseline and radiotherapy records of the primary tumor, poor concordance ($< 70\%$) in chemotherapies, and for the overall data was also weak. In Ewing 2, we found "good agreement" for baseline and primary tumor radiotherapy, "reasonable concordance" for chemotherapies and general data. The comparison between the percentages of deviations and violations were smaller in Ewing 2 with statistical

significance for: 'No diagnostic exams', 'No post-induction assessment ', 'No post-consolidation evaluation ', 'Moment of radiotherapy and surgery primary tumors other than the preconized ', 'Start of study without consent form 'and' Disobedience of eligibility criteria '. In the Ewing 2 study, we found a positive evolution in the reduction of missing data during the three years analyzed. The completeness of the data in the electronic system for both new cases and the same patient presented better results ($p < 0.001$). **Conclusion:** A well-crafted and functioning data collection system, trained researchers and research assistants, and a clinical trial support team provide reliable results regardless of the collection model. The training and optimization in the electronic collection system helped to improve the conduction process of the Ewing 2 clinical trial, both in the completeness and in the consistency of the information collected throughout the study.

Key words: Ewing's sarcoma, clinical research protocol, data collection, clinical data quality, completeness, reliability, deviations and violations.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estratégia de busca na literatura nas principais bases de dados	16
Figura 2. - Marco conceitual da pesquisa	26
Figura 3. Processo de coleta de dados dos Protocolos Ewing 1 e Ewing 2 para completude dos dados e erros de preenchimento	29
Figura 4. Fluxo de trabalho para análises dos dados quanto à dimensão confiabilidade/consistência dos dados nos estudos Ewing 1 e Ewing 2 de dois centros	30
Figura 5. Esquema terapêutico do ensaio clínico Ewing 1 para Baixo Risco	36
Figura 6. Esquema terapêutico do ensaio clínico Ewing 1 para Alto Risco	36
Figura 7. Esquema terapêutico do ensaio clínico Ewing 2 para pacientes Não Metastáticos	37
Figura 8. Esquema terapêutico do ensaio clínico Ewing 2 para pacientes Metastáticos	37
Figura 9. Comparação da completude 100% entre as fichas clínicas selecionadas dos ensaios clínicos Ewing 1 e Ewing 2	40
Figura 10. Distribuição da frequência da completude 100% entre as fichas clínicas selecionadas do ensaio clínico Ewing 2, nos três anos de análise 2013, 2014 e 2016	44
Figura 11. Distribuição da frequência da completude 100% entre as fichas clínicas selecionadas do ensaio clínico Ewing 2, em três momentos, 2013, 2014 e 2016, dos mesmos participantes	46
Figura 12. Comparação dos desvios e violações entre o Ewing 1 e Ewing 2	57
Figura 13. Ficha de <i>Baseline</i> como modelo para mostrar os campos obrigatórios (sinal *)	59
Figura 14. Ficha de <i>Baseline</i> como exemplo para mostrar o status de preenchimento dos dados	59
Figura 15. Visualização da <i>timeline</i> do paciente no portal eletrônico	60
Figura 16. Visualização do <i>Feed</i> de Notícias do portal eletrônico	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Ocorrência de câncer infanto juvenil de acordo com a região do país nos anos 2013, 2015, 2017 e 2018	18
Tabela 2. Relação das fichas clínicas analisadas no estudo Ewing 1 e a randomização das fichas para análise da dimensão confiabilidade/consistência (BR para Baixo Risco, AR para Alto Risco)	30
Tabela 3. Relação das fichas clínicas analisadas no estudo Ewing 2 e a randomização das mesmas para análise da dimensão confiabilidade/consistência (NM para não Metastáticos, M para Metastáticos)	32
Tabela 4. Instituições participantes dos ensaios clínicos Ewing 1 e Ewing 2	35
Tabela 5. Pessoas responsáveis pelo preenchimento das fichas clínicas	38
Tabela 6. Comparação da completude dos dados no Ewing 1 e Ewing 2	39
Tabela 7. Descrição dos <i>missing data</i> mais frequentes do ewing 1	41
Tabela 8. Distribuição de erros de preenchimento por ficha clínica no Ewing 1	42
Tabela 9. Distribuição da completude dos dados clínicos - Ewing 2 (casos novos)	43
Tabela 10. Distribuição da completude total (100%) dos dados clínicos - Ewing 2 (mesmo paciente)	45
Tabela 11. Descrição dos missing data mais frequentes do Ewing 2	47
Tabela 12. Critérios para a graduação da concordância	48
Tabela 13. Descrição da concordância dos dados clínicos do estudo Ewing 1	48
Tabela 14. Descrição da concordância dos dados clínicos do estudo Ewing 2	49
Tabela 15. Lista de desvios e violações encontrados no ensaio clínico 1	51
Tabela 16. Comparação dos desvios e violações entre os países participantes do Ewing 1	53
Tabela 17. Lista de desvios e violações encontrados no ensaio clínico Ewing 2	53
Tabela 18. Comparação de desvios e violações entre os países participantes do ensaio clínico Ewing 2	55
Tabela 19. Comparação dos desvios e violações dos ensaios clínicos Ewing 1 e Ewing 2	56

LISTA DE ABREVIATURAS

AR	Alto Risco
AP	Anatomopatológico
BR	Baixo Risco
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
Cl Cr	<i>Clearence</i> Creatinina
DHL	Desidrogenase láctica
FA	Fosfatase alcalina
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ID	Identificação do paciente
IE	Ifosfamida/Etoposide
ICI	Instituto do Câncer Infantil
ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i>
INCA	Instituto Nacional de Câncer
LSN	Limite Superior de Normalidade
NM	Não Metastático
M	Metastático
OS	Osteossarcoma
PI	Pesquisador principal
PNET	Tumor Neuroectodérmico Primitivo Periférico
QT	Quimioterapia
RCBP	Registro de Câncer de Base Populacional
SC	Superfície Corporal
SE	Sarcoma de Ewing
SNC	Sistema Nervoso Central
SOBOPE	Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica
TA	Termo de Assentimento
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

VAC

Vincristina, Adriamicina, Ciclofosfamida

Sumário

1.INTRODUÇÃO	16
2.REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA.....	17
2.1 Estratégia de Busca	17
2.2 Sarcoma de Ewing	18
2.3 Epidemiologia do Sarcoma de Ewing.....	18
2.4 Tratamento para Sarcoma de Ewing	20
2.5 Sarcoma de Ewing – aspectos patológicos e clínicos	20
2.6 Protocolos de pesquisa de grupos cooperativos em pediatria no Brasil	21
2.7 Protocolo Ewing 1 - Brasileiro.....	23
2.8 Protocolo Ewing 2 – Sulamericano.....	23
2.9 Qualidade de dados clínicos.....	24
2.10 Marco Conceitual	27
3. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....	27
4.OBJETIVOS	28
4.1 Objetivo Geral.....	28
4.2 Objetivos Específicos.....	28
5.MÉTODOS	29
5.1 Desenho do Estudo.....	29
5.2 Local do Estudo	29
5.3 Critérios de Seleção	29
5.4 Coleta dos dados	29
5.5 Análises Estatísticas	33
5.6 Aspectos éticos e biossegurança	35
5.7 Financiamento	35
6. RESULTADOS	36
6.1 Instituições participantes.....	36
6.2 Esquemas terapêuticos	37

6.3 Preenchimento fichas clínicas	38
6.4 Análise Dimensão Completude.....	39
6.4.1 Dimensão Completude Ewing 1 versus Ewing 2	39
6.4.1.1 <i>Missing data</i> encontrados no Ewing 1	41
6.4.1.2 Erros de preenchimento das fichas clínicas do Ewing 1	42
6.4.2 Dimensão Completude Ewing 2 – dados casos novos	43
6.4.3 Dimensão Completude Ewing 2 – mesmo paciente	46
6.4.3.1 <i>Missing data</i> encontrados no Ewing 2	47
6.5 Análise Dimensão Confiabilidade/consistência.....	48
6.6 Análise Desvios e Violações dos ensaios clínicos	50
6.6.1 Análise Desvios e Violações do Ewing 1	52
6.6.2 Análise Desvios e Violações do Ewing 2.....	54
6.6.3 Análise Desvios e Violações do Ewing 1 e Ewing 2	57
7. Implementações no sistema eletrônico e treinamentos à equipe envolvida	58
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67
9. ARTIGO	72
10. PERSPECTIVAS.....	85
11. ANEXO I - STROBE Statement.....	86
ANEXO II – Modelo de Fichas Clínicas Utilizadas - Ewing I.....	90
ANEXO III – Modelo de Fichas Clínicas Utilizadas - Ewing II	99

1.INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença crônica não transmissível e representa um importante problema de saúde pública tanto em países desenvolvidos como nos em desenvolvimento (INCA, 2008). Os cânceres da criança e do adolescente são considerados raros quando comparados com as neoplasias do adulto, correspondendo próximo a 3% de todos os tumores malignos no Brasil segundo o Registro de Câncer de Base Populacional - RCBP, e entre 1 a 3% conforme os dados da América Latina (INCA, 2015; PARKIN, 1988).

A associação entre fatores de risco e o câncer pediátrico ainda não está bem estabelecida como na população adulta, no que diz respeito a fatores de riscos ambientais e comportamentais associados a neoplasias. Na população adulta sabe-se que os riscos associados ao câncer são possíveis de prevenção como o exame de Papanicolau, mamografia, toque retal e colonoscopia. Na população pediátrica é muito difícil associar a um fator de risco, já que, as crianças ainda não foram expostas a agentes carcinogênicos em tempo suficiente para determinar uma neoplasia, portanto, há a necessidade de estudar e aprofundar o conhecimento na origem celular investigando quais causas estariam associadas.

Tumores pediátricos tendem a apresentar menores períodos de latência, característica de crescimento rápido e tornar-se bastante invasivo e agressivo, porém respondem melhor ao tratamento quimioterápico do que tumores adultos (INCA, 2008).

Por serem predominantemente de natureza embrionária, as doenças malignas da infância, são constituídas de células indiferenciadas, o que determina, em geral, uma melhor resposta aos métodos terapêuticos atuais (INCA, 2013).

As três neoplasias mais frequentes em crianças e adolescentes são as leucemias, os tumores do sistema nervoso central (SNC) e os linfomas (KAATSCH, 2010). Entre os tumores ósseos o tipo mais frequente é o Sarcoma de Ewing (SE), o segundo tumor ósseo maligno mais comum. Eles ocorrem em crianças e adultos jovens e são responsáveis por 10-15% de todas neoplasias infanto juvenis (HUVOS, 1991; KRASIN, 2005).

Com isso, médicos e pesquisadores buscam entender melhor as características clínicas, epidemiológicas e moleculares dessas doenças.

No Brasil diversos médicos pesquisadores vêm trabalhando a décadas nesta finalidade para algumas doenças oncológicas em diversos tipos de estudos. Um grupo tem estudado a caracterização da população sul-americana portadora de Sarcoma de Ewing e, ao mesmo tempo, intenta melhorar sobrevidas através de recomendações terapêuticas diferentes do proposto pela literatura atual.

A garantia da qualidade da informação é a condição essencial da análise objetiva para a tomada de decisões baseadas em evidências e programar ações de saúde. Além disso, a qualidade dos dados em estudos clínicos propiciará melhores resultados às pesquisas realizadas.

2. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

2.1 Estratégia de Busca

Baseado na pergunta de pesquisa a revisão da literatura foi atualizada através das bases de dados PubMed e Scielo. Utilizando os MESH terms: *Ewing's sarcoma AND clinical protocol AND data monitoring committees AND data quality*, demonstrado na figura 1, a seguir. O período estipulado para a busca foi dos últimos 5 anos.

Inicialmente, os artigos foram selecionados pelos títulos relacionados com o assunto. Artigos em duplicidade foram checados e excluídos.

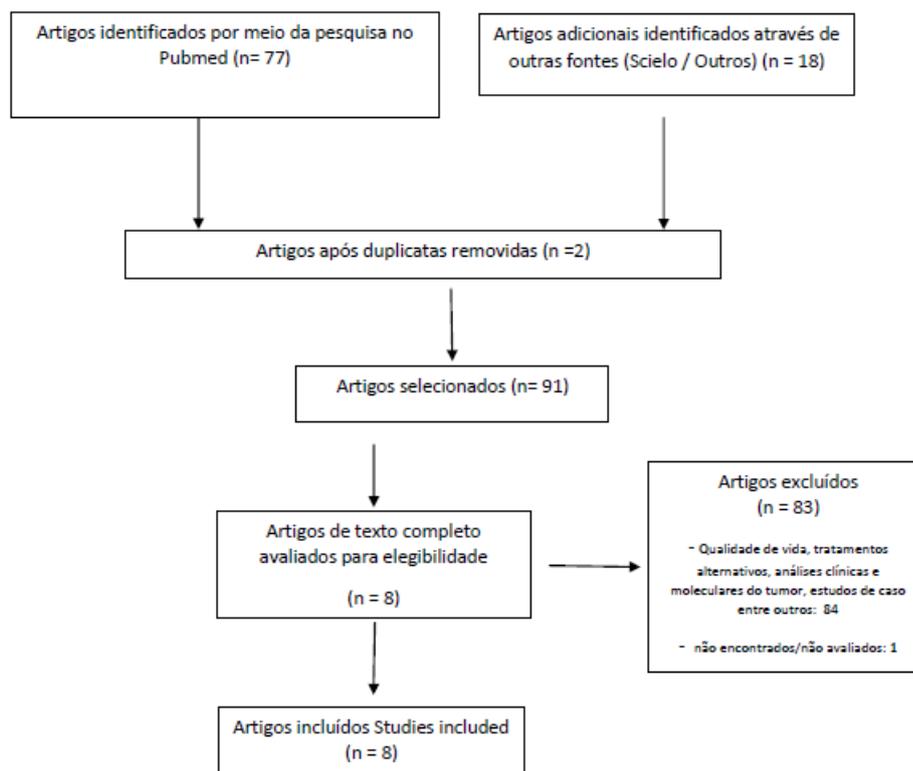


Figura 1. Estratégia de busca na literatura nas principais bases de dados

2.2 Sarcoma de Ewing

O termo ‘tumores da família Ewing’ era comumente usado para definir uma família de tumores pediátricos, que inclui o sarcoma de Ewing clássico, o tumor de Askin e o tumor neuro ectodérmico primitivo - PNET. O SE é um dos mais agressivos tipos de câncer pediátrico. O SE é o segundo tipo de tumor ósseo e de tecidos moles mais comuns em crianças, com alto potencial metastático e resistência aos tratamentos disponíveis baseados em quimioterapia e radioterapia (CAMPBELL, 2018).

Atualmente a sobrevivência em pacientes com SE localizados é de 75%. Entretanto, estima-se que apenas 55% dos pacientes receba um tratamento realmente efetivo (BALAMUTH e WOMER, 2010), e cerca de 50% dos pacientes apresentam recidivas.

Apesar desses ainda há necessidade de aumento dos índices de cura, redução da toxicidade da quimioterapia e redução da taxa de resistência às drogas em pacientes com SE. O desenvolvimento de novas terapias mais seletivas e eficazes exige uma melhor compreensão da biologia deste tumor e a identificação e caracterização dos mecanismos moleculares e celulares que regulam seu crescimento.

Do ponto de vista clínico, os tumores pediátricos apresentam menores períodos de latência, crescem rapidamente e são mais invasivos, porém possuem um diferencial em relação às neoplasias em adultos por responderem melhor ao tratamento e, de forma geral, são considerados de melhor prognóstico (FERRARI et al., 2010). O tratamento do câncer, segundo protocolos clínicos, inclui quimioterapia, radioterapia e/ou cirurgia, de acordo com a situação. Com a evolução dos multiagentes quimioterápicos, novas perspectivas se abriram, como a imunoterapia adotada para tratamento de segunda linha para o SE.

O câncer infantil não pode ser considerado uma simples doença, mas sim um leque de diferentes malignidades de acordo com o tipo histológico, localização primária do tumor, etnia, sexo e idade, além de fatores genéticos envolvidos (INCA, 2008).

Nos Estados Unidos, há aproximadamente 200 novos casos de SE diagnosticados em crianças e adolescentes por ano e em adultos cerca de 20 novos casos (ESIASHVILI, 2008).

2.3 Epidemiologia do Sarcoma de Ewing

No Brasil há uma população de aproximadamente 208 milhões de habitantes (IBGE, 2019). Assim como em países desenvolvidos, o câncer já representa a segunda causa de mortalidade proporcional entre crianças e adolescentes (INCA, 2017).

Na última estimativa divulgada pelo Instituto Nacional de Câncer para o biênio 2018-2019, foi estimado que no Brasil ocorrerão 420 mil novos casos de câncer, sendo que destes, cerca de 12.500 (3%) correspondem aos tumores infantojuvenis, em crianças e adolescentes (até os 19 anos). As Regiões Sudeste e Nordeste apresentarão os maiores números de casos novos, 5.300 e 2.900, respectivamente, seguidas pelas Regiões Centro-Oeste (1.800 casos novos), Sul (1.300 casos novos) e Norte (1.200 casos novos) (INCA, 2017).

A incidência e os índices de sobrevivência variam de acordo com o diagnóstico e o estadiamento do câncer, alterações genéticas, sexo, idade e variações regionais (KAATSCH, 2010).

Em nosso país, a incidência dos casos novos e de acordo com as regiões está descrito na tabela 1 (INCA, 2018).

Tabela 1. Ocorrência de câncer infanto juvenil de acordo com a região do país nos anos 2013, 2015, 2017 e 2018

Região/Ano	2013	2015	2017-2018 (12.500)
Sudeste	5600	6050	5300
Nordeste	2790	2750	2900
Sul	1350	1320	1300
Centro Oeste	1280	1270	1800
Norte	820	1210	1200

Fonte: INCA, 2018

As regiões Sudeste e Nordeste apresentaram os maiores números de casos novos, seguidas pelas regiões Sul, Centro-Oeste e Norte (INCA, 2014; INCA, 2016, INCA, 2018).

Segundo o *National Cancer Institute, NCI* (em português, Instituto Nacional do Câncer) dos EUA, a incidência anual em pacientes com idade entre 10 – 19 anos é de 9 a 10 casos por 1 milhão, e ocorrem nove vezes mais casos em caucasianos quando comparado aos afros americanos (INCA, 2014).

A mortalidade por neoplasia em países desenvolvidos é considerada a segunda maior causa de morte na infância, correspondendo cerca de 4% a 5%, já nos países em desenvolvimento, essa proporção é de 1% em razão das mortes por doenças infecciosas serem as principais causas de óbito (INCA, 2015).

As neoplasias ósseas incidem principalmente entre adolescentes e adultos jovens sendo o Osteossarcoma (OS) o mais frequente, seguido pelos SE (ROSEMBERG, 2005 e JEMAL et al., 2004).

Segundo Brunetto et.al. (2009) dados epidemiológicos referentes ao SE, em algumas instituições do Brasil e Uruguai, mostram um percentual mais elevado (39%) de pacientes com doenças metastáticas ou localmente avançada na população brasileira comparado com dados da América do Norte ou Europa (20-25%). Devido ao reservado prognóstico para a doença avançada, é relevante a identificação de novos esquemas de tratamento que considere essa peculiaridade em nossa população.

As taxas de sobrevida em 5 anos para os SE têm aumentado desde a década de 70, com índices de 59% a 76% para os pacientes menores de 15 anos e de 20% a 49% entre os adolescentes de 15 a 19 anos (SMITH, 2010).

Entre as estratégias para se obter melhora nos índices de sobrevida estão sendo desenvolvidos programas de diagnóstico precoce, padronização de tratamento e novas abordagens terapêuticas (Selby, 1996; INCA, 2011).

2.4 Tratamento para Sarcoma de Ewing

Na era pré quimioterapia a sobrevida geral dos pacientes portadores de SE era de aproximadamente 10 - 20%. Com os avanços das técnicas de imagens, cirúrgicas, a combinação de agentes quimioterápicos e centros especializados, a taxa de sobrevida desses pacientes aumentou para 40 a 67%. Contudo parece que nos últimos anos essa taxa alcançou um platô, e o aumento da sobrevida representa um desafio para a oncologia pediátrica.

Os protocolos clínicos atuais para o tratamento do SE incluem quimioterapia neoadjuvante e adjuvante somado ao tratamento local com radioterapia e/ou cirurgia. Em geral, a associação de fármacos utilizados como primeira linha são vincristina, doxorrubicina e ciclofosfamida (VDC) alternados com Ifosfamida e Etoposide (IE) (BRUNETTO et. al.,2009 e WHELAN et al, 2018).

O controle local com cirurgia objetiva ressecar o tumor com margens adequadas sem comprometer as estruturas adjacentes. No entanto, devido a alta radio sensibilidade deste tumor, a radioterapia está indicada nas situações em que a abordagem cirúrgica não seja possível ou a margem cirúrgica ser comprometida.

2.5 Sarcoma de Ewing – aspectos patológicos e clínicos

Quanto ao estadio clínico da doença, o SE são classificados no momento do diagnóstico em doença localizada, não metastáticos (NM) ou doença avançada, metastáticos (M).

Os SE são definidos histologicamente como neoplasias compostas por células pequenas, imaturas, redondas, azuis e usualmente ricas em glicogênio. Apresentam alterações genéticas em aproximadamente 80% dos casos em que se observa a translocação recíproca entre os cromossomos 11 e 22 – t (11;22). A frequência baixa em pessoas com descendência africana ou asiática pode ser explicada, em parte, por um polimorfismo específico no gene *RGR2* (JAWAD, 2005). Predominam discretamente no sexo masculino e ocorrem mais comumente na segunda década de vida (KIM, 2008; VAN DEN BERG, 2008).

No continente europeu, em torno de 900 casos novos são diagnosticados anualmente (GATTA et al.2011). Aproximadamente 25% dos pacientes com SE apresentam metástases ao diagnóstico (ESIASHVILI, 2008), sendo afetado em ordem decrescente de frequência, o pulmão, ossos e medula óssea.

A sintomatologia mais comum para essa doença baseia-se na manifestação da formação de massa tumoral, podendo ser visíveis ou não, determinando dor no sítio do tumor. A presença de febre e perda de peso também podem ocorrer com menos frequência.

Pacientes que apresentam metástase pulmonar ao diagnóstico apresentam uma sobrevida de 40% em 5 anos quando tratados com quimioterapia convencional associada a radiação pulmonar bilateral (MISER, 2007).

Atualmente, os indicadores de prognóstico desfavoráveis mais importantes na prática clínica incluem a presença de metástases, dimensão do tumor (maior que 8 cm) e tumor primário de localização pélvica (BALAMUTH, 2010).

2.6 Protocolos de pesquisa de grupos cooperativos em pediatria no Brasil

A escassez de estudos dentro da área de oncologia pediátrica em nosso país motivou pesquisadores brasileiros no final da década de 90 e início de 2000, a se organizarem em grupos cooperativos para entender determinadas doenças oncológicas.

Este esforço conjunto tem sido conduzido com a intenção de padronizar tratamento de neoplasias em crianças e adolescentes, unir centros especializados, compilar dados clínicos e epidemiológicos entre as diversas regiões do país. Devido à grande miscelânea de povos existentes a busca pelo entendimento da doença tem sido o maior objetivo. A finalidade deste processo é melhorar a qualidade de vida e a sobrevida de crianças e adolescentes.

Acompanhando a tendência mundial, e também graças a investigadores comprometidos com a busca da excelência no tratamento do câncer, o Brasil aderiu à idéia de formação destes grupos, sendo que atualmente são contabilizados, em nosso país em torno 17 grupos, no

tratamento das seguintes doenças: Histiocitose maligna, Linfoma de Hodgkin, Linfoma não Hodgkin, Leucemia Linfóide Aguda (LLA), Leucemia Mielóide Aguda (LMA), Neuroblastoma, Osteossarcoma, Rabdomyosarcoma, Retinoblastoma, Síndromes mielodisplásicas, Transplante de Medula Óssea, Tumor de Células Germinativas (TCG), Tumores Renais, Tumor Hepático, SE e tumores do SNC.

A Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (SOBOPE) reúne os grupos cooperativos brasileiros e alguns deles trabalham em parceria com grupos internacionais, todos voltados para o mesmo objetivo de investigar, aperfeiçoar o tratamento do câncer, aumentar os índices de cura e diminuir os efeitos colaterais e tardios do tratamento. O resultado disso pode ser visto nas estatísticas de sobrevida, que serve de estímulo para a continuidade desse trabalho.

Segundo a SOBOPE, o termo ‘grupo cooperativo’, surgiu...

“nos Estados Unidos em 1955. Os médicos Sydney Farber, Mary Lasker e outros se reuniram para solicitar ao congresso americano aumento no auxílio financeiro para o estudo do uso da quimioterapia no câncer, no que foram atendidos. Hoje, os grupos cooperativos são compostos por instituições e investigadores localizados em centros acadêmicos, hospitais e clínicas privadas por todo o mundo, que colaboram voluntariamente na condução de pesquisas multiinstitucionais. O sistema de grupos cooperativos está fundamentado em mecanismos bem definidos da medicina baseada em evidência.”

Em 2003, a primeira proposta de um estudo brasileiro conduzido por um grupo de pesquisadores que estudavam SEs, foi adotada por quinze centros nacionais e um internacional, que tratavam crianças e adolescentes.

Já em 2011, após longos anos de aprendizados e resultados promissores da primeira experiência com esse tipo de estudo em pacientes com SE, iniciou a segunda proposta. Foi concebido um novo ensaio clínico na qual se considerou os resultados do primeiro estudo. Nessa temática, implantou estratégias diferenciadas para melhorar a qualidade e quantidade de dados clínicos com maior rigor.

Gamboa (2013) aborda em seu estudo sobre a experiência ética do primeiro estudo em SE que, muitas instituições possuem uma estrutura para o assistencialismo, porém há a necessidade de aprimorar o conhecimento científico para melhor condução de estudos clínicos controlados.

Os participantes de pesquisa se beneficiam na participação de ensaios clínicos pelo fato de que estes pacientes acabam tendo um acompanhamento mais rigoroso durante e após o tratamento e, conseqüentemente, um maior cuidado. Com este rigor, ao final do processo de pesquisa, a qualidade do tratamento e dos dados clínicos coletados serão melhores.

Sendo estudos de iniciativa do investigador, os protocolos cooperativos tradicionalmente não contam com subsídio financeiro para sua condução, diferentemente do observado com os estudos da indústria farmacêutica.

Neste sentido, os estudos cooperativos enfrentam algumas limitações, pois em geral os membros das equipes assistenciais possuem disponibilidade de tempo e recursos limitados, podendo comprometer a qualidade dos dados coletados.

2.7 Protocolo Ewing 1 - Brasileiro

O primeiro estudo cooperativo brasileiro coordenado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo grupo de estudos em SE incluiu pacientes entre 2004 e 2010 aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) local (número 03.636). Foram incluídos 187 participantes de pesquisa de 14 instituições brasileiras (São Paulo/SP, Barretos/SP, Porto Alegre/RS, Curitiba/PR, Santa Maria/RS, Jundiaí/SP, Recife/PE, Rio de Janeiro/RJ) e 1 instituição internacional (Montevideo/Uruguai) (BRUNETTO et. al., 2009).

Neste estudo, a característica do gerenciamento de dados se baseava em coleta retrospectiva das informações clínicas pelo pesquisador principal de cada instituição ou por algum recurso humano delegado. Essas informações foram registradas nas fichas clínicas e enviadas via fax ou correio ao centro coordenador e conseqüentemente, após o recebimento o grupo executava as análises dos dados.

2.8 Protocolo Ewing 2 – Sulamericano

O grupo de estudos em SE propôs um segundo protocolo na qual houve a participação de 29 centros sendo 15 nacionais e 14 internacionais. Esse novo protocolo apresentou uma proposta de tratamento diferente e, além disso, estabeleceu uma estrutura de trabalho moldada na necessidade de recursos humanos para suporte no gerenciamento e condução do estudo clínico.

O Ewing 2 iniciou a inclusão de participantes de pesquisa em 2011 e mantém seu recrutamento ativo até o momento. Tendo como centro coordenador o Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sob aprovação no CEP número 10.0272 e 10.0273 para os protocolos Não Metastático e Metastático, respectivamente. Até o mês de junho/2016, foram incluídos 312 participantes.

Foi elaborada uma plataforma *online* de dados chamada *Share Point* disponibilizada pela *Microsoft*, formatada e personalizada ao estudo em questão pela equipe TI do Instituto do Câncer Infantil, na qual pode ser acessada por membros cadastrados na pesquisa, de forma remota e possibilita a inserção, visualização dos dados clínicos dos participantes da pesquisa registrados no estudo. Em tempo real, a centralização dos dados clínicos de todas as instituições parceiras. O que facilita o processo de ponta a ponta, desde a inserção, atualização e análises estatísticas.

Neste estudo, até o ano de 2015, eram realizados *back ups* das informações com uma periodicidade baixa, porém após este ano, iniciou-se o salvamento mensal dos dados por meio de *back ups*, na nuvem e no servidor do centro coordenador. A permissão em utilizar os bancos de dados foi mantida apenas aos pesquisadores do grupo os quais garantiam a utilização dos dados dos participantes de pesquisa de forma anônima apenas para análises do andamento dos estudos.

Educação e treinamento contínuo no processo da condução de um ensaio clínico são essenciais e necessários para todos os profissionais envolvidos. Assim, como é necessário um grupo efetivo na condução da pesquisa, possibilitando intervenções para a melhoria da qualidade dos dados clínicos de forma constante e prospectiva para que não haja comprometimento nos resultados do estudo.

2.9 Qualidade de dados clínicos

Segundo a literatura, ainda não há um consenso para a definição do termo “qualidade da informação”, o qual é visto como um conceito multifacetado.

Nas diversas metodologias observam-se distintas visões do objeto analisado (CAMPBELL et al., 2001). Paim (1996), em um dos seus livros, ‘Problematização do conceito: “Qualidade” da Informação’ usou o seguinte conceito, uma informação com qualidade é aquela apta ou conveniente para o uso, em termos da necessidade do usuário.

A garantia da qualidade da informação é a condição essencial da análise objetiva para a tomada de decisões baseadas em evidências e programar ações de saúde (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2002).

Não há na literatura uma padronização de como avaliar a qualidade de dados. Sabe-se que cada contexto pode ser avaliado de uma forma diferente a julgar do interessado. Segundo Arriba (2003), informações de fácil acesso aos usuários (acessibilidade), tempo curto para acesso à informação (oportunidade) e facilidade em identificar a quantidade de informações

preenchidas (completude) formam os pilares de avaliação em um estudo sobre qualidade de dados.

Lima et. al. (2009), em um de seus trabalhos com gestão da qualidade de dados, descreveu nove dimensões de qualidade dos dados que alguns autores avaliaram dentro dos sistemas de informação em saúde (SIS), sendo elas: Acessibilidade, Clareza metodológica, Cobertura, Completitude, Confiabilidade, Consistência, Não-duplicidade, Oportunidade e Validade.

A completude e a precisão dos dados registrados são os fatores decisivos no controle de qualidade dos registros. A completude refere-se ao registro de itens essenciais de informação que podem estar relacionadas à identidade do paciente, encaminhamento e aos detalhes de malignidade (PARKIN,1994).

Aos autores FERLEY et al (2005, p. 5), “O monitoramento da qualidade dos dados em um registro de câncer é um processo contínuo, que inclui a conferência rotineira quanto à validade e consistência das informações. O melhor teste de validade envolve a comparação dos dados registrados com os documentos fontes, para avaliar o grau de precisão com o qual os dados desses documentos foram extraídos. No entanto, é importante monitorar a consistência interna dos dados do registro, ou seja, detectar combinações impossíveis ou improváveis de códigos para diferentes itens de dados

A capacitação da equipe envolvida neste processo é uma etapa fundamental no processo de condução de pesquisa, no sentido de possibilitar que os envolvidos tomem conhecimento de todo o processo e tenham condições de implementar, de forma padronizada, em seu cotidiano.

A complexidade da operação do controle da qualidade dos dados, intercala de uma rápida varredura visual para verificar se os itens essenciais estão completos, a extensos programas de edição executados por computador que são projetados para sinalizar quaisquer inconsistências (FERLAY et al., 2005).

Conhecer a estruturação e as peculiaridades das pesquisas são fundamentais a fim de que todos tenham uma visão total do processo do projeto de pesquisa. Além disso, oportuniza a uniformidade de informações, o que é importante não só para a etapa de coleta dos dados, mas para as etapas que se seguem na pesquisa. De uma forma geral, a capacitação adequadamente planejada e conduzida oferece aos participantes a condição de coparticipes em todo o processo e, com isso, maior garantia de sucesso na pesquisa e de aprendizado para os envolvidos (KIRCHHOF et. al, 2009).

A etapa de coleta de dados é uma das mais importantes em todo o processo de pesquisa. Precisa ser adequadamente planejada no intuito de minimizar eventuais falhas futuras e ter maior garantia de sucesso. São necessários encontros contínuos entre pesquisadores e equipe

de pesquisa para que haja um momento de compartilhar experiências, facilidades, dificuldades, além do estabelecimento de estratégias conjuntas de ação (KIRCHHOF et al, 2009).

O ICH não tem uma definição precisa para o termo desvio de protocolo, porém, deixa claro que tudo o que acontecer durante um estudo, que não esteja dentro do estabelecido pelo protocolo é considerado um desvio (ICH, 1997; BPC, 2005).

A diferença entre desvio e violação também não é descrito no ICH, contudo, é importante lembrar que alguns patrocinadores e CEPs, apresentam procedimentos internos que estabelecem diferenças entre os dois termos e especificam como agir e documentá-los.

A RDC N° 9 descreve no artigo XVI

“Desvio de protocolo de ensaio clínico – qualquer não cumprimento dos procedimentos ou requisitos definidos na versão do protocolo de ensaio clínico aprovada, sem implicações maiores na integridade do ensaio, na qualidade dos dados ou nos direitos e segurança dos participantes do ensaio clínico” (RDC 9,2015, § XVI).

E, no artigo XLII,

“Violação de protocolo de ensaio clínico - desvio de protocolo de ensaio clínico que possa afetar a qualidade dos dados, que comprometa a integridade do estudo ou que possa afetar a segurança ou os direitos dos participantes do ensaio clínico;” (RDC 9,2015, § XVII).

Todos os desvios e violações importantes relacionados aos critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão), condução do estudo, gerenciamento de pacientes ou avaliação dos pacientes deveriam ser descritos pelo pesquisador ou equipe pesquisa, seguindo um padrão. Além disso, devem ser notificados ao CEP.

Os estudos clínicos têm incorporado a utilização da tecnologia eletrônica facilitando nas diferentes fases: coleta de dados e entrega de resultados. O potencial de atingir um público amplo, tornando as questões mais eficientes e, ao mesmo tempo, reduzindo custos. No entanto, a cautela deve existir no uso dessas ferramentas, considerando a privacidade e confidencialidade dos participantes, porém podem ser superados com planejamento cuidadoso (ROSA, 2015).

Krishnankutty (2012) afirma a redução drástica no tempo entre o desenvolvimento de medicamentos até o marketing, se realizado o processo de gerenciamento de dados em pesquisa clínica. Pessoas específicas que desenvolvem este processo estão envolvidas ativamente em todas as etapas do estudo clínico, mantendo padrões de qualidade dos processos, incluindo desenho e anotações das fichas clínicas, desenho do banco de dados, entrada e validação de dados, gerenciamento de discordâncias, codificação médica, extração de dados e bloqueio de banco de dados. Cita também que atualmente o foco crescente é a melhora dos padrões de gerenciamento (HRISHNANKUTTY, 2012).

Faltam estudos publicados sobre o tema qualidade da informação em estudos clínicos e como tais avaliações são realizadas.

2.10 Marco Conceitual

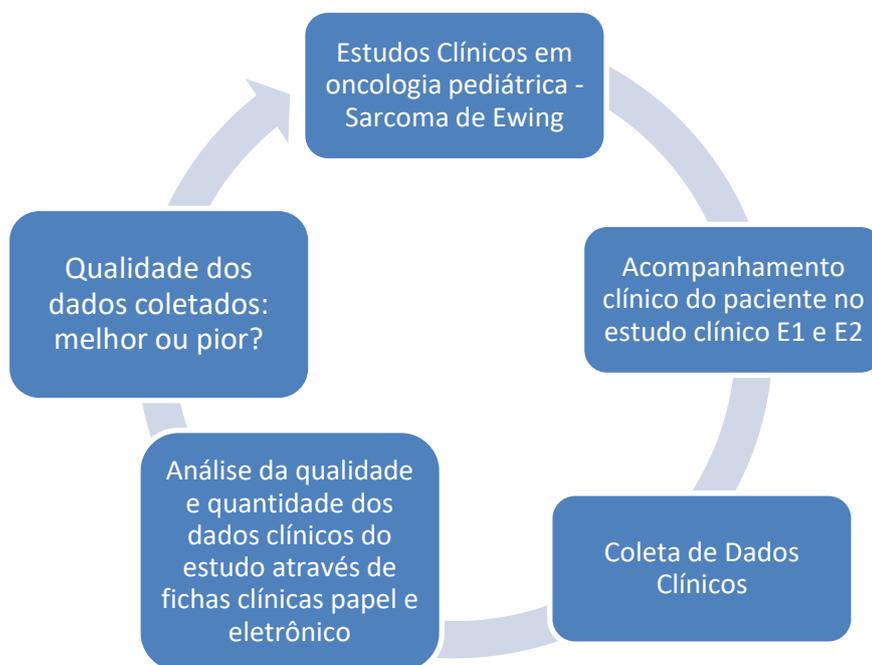


Figura 2. Marco conceitual da pesquisa

3. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Considerando a excelência na condução de um bom ensaio clínico, a qualidade dos dados coletados durante o desenvolvimento e execução de uma pesquisa é imprescindível. Dada relevância deste contexto, o presente estudo se justifica pelas escassas evidências científicas relacionadas a avaliação da qualidade dos dados clínicos em protocolos de grupos cooperativos na área da oncologia pediátrica em nosso meio.

4.OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Avaliar e comparar a qualidade dos dados clínicos de dois Protocolos cooperativos para tratamento a pacientes portadores de sarcoma de Ewing.

4.2 Objetivos Específicos

Identificar desvios e violações nestes estudos.

Avaliar o impacto dos treinamentos contínuos na qualidade dos dados clínicos do estudo.

5.MÉTODOS

5.1 Desenho do Estudo

Estudo observacional transversal retrospectivo.

5.2 Local do Estudo

Este estudo foi realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA e no Instituto do Câncer Infantil - ICI.

5.3 Critérios de Seleção

Cada protocolo clínico conduzido apresentava um número de fichas clínicas pré-estabelecido. O Protocolo Ewing 1 totalizou 22 fichas clínicas e o Ewing 2 foram 20 (algumas em Anexos).

Para esta pesquisa foram selecionados sete tipos de fichas clínicas consideradas mais relevantes pelos investigadores em diferentes fases do protocolo, sendo elas: Ewing1: 1ª) Baseline; 2ª) Avaliação pré quimioterapia; 3ª) Quimioterapia (ciclo 1 ao ciclo 16); 4ª) Avaliação pós semana 3; 5ª) Avaliação pós semana 9; 6ª) Radioterapia e 7ª) Cirurgia do tumor primário.

Ewing 2: 1ª) Baseline; 2ª) Avaliação pré quimioterapia; 3ª) Quimioterapias (ciclo 1 ao ciclo 14); 4ª) Avaliação pós indução; 5ª) Avaliação pós consolidação; 6ª) Radioterapia e 7ª) Cirurgia do tumor primário.

Estas fichas foram selecionadas por conterem as informações mais frequentes e mais importantes em ambos protocolos, conseqüentemente, tivemos uma representatividade de todo o contexto dos dados dos Protocolos.

Foram avaliadas as fichas clínicas descritas acima de 178 participantes de pesquisa do Protocolo Ewing 1 e 294 do Ewing 2. Foram excluídos os participantes com alteração de diagnóstico principal, não sendo, portanto, contabilizados nos números acima.

5.4 Coleta dos dados

A coleta dos dados foi realizada no HCPA e no ICI por meio das fichas clínicas em papel e dos *back ups* dos dados clínicos do estudo. As fichas clínicas selecionadas foram revisadas uma a uma, pela pesquisadora principal.

O processo consistiu em verificar o preenchimento das variáveis solicitadas em cada ficha. A informação ausente, ou seja, o campo não preenchido foi denominado de “*missing*”

data". Após, foram descritos os *missing datas*, e foram transformados em número absoluto e posteriormente em percentual de completude.

No Ewing 1 também computamos o número de erros de preenchimento pela equipe de pesquisa e contabilizados em percentual por ficha clínica. Esse processo foi realizado nos 178 participantes incluídos neste estudo.

Para a análise da dimensão completude dos dados realizamos a conferência descrita acima em dois contextos do estudo Ewing 2. No primeiro, *back ups* do ano de 2013, 2014 e de 2016, verificando a evolução dos dados referente ao mesmo paciente registrado. Segundo, nos mesmos *back ups*, foram realizadas conferências apenas os casos novos que foram inscritos a cada ano para verificar o impacto dos treinamentos e orientações ao grupo de pesquisa.

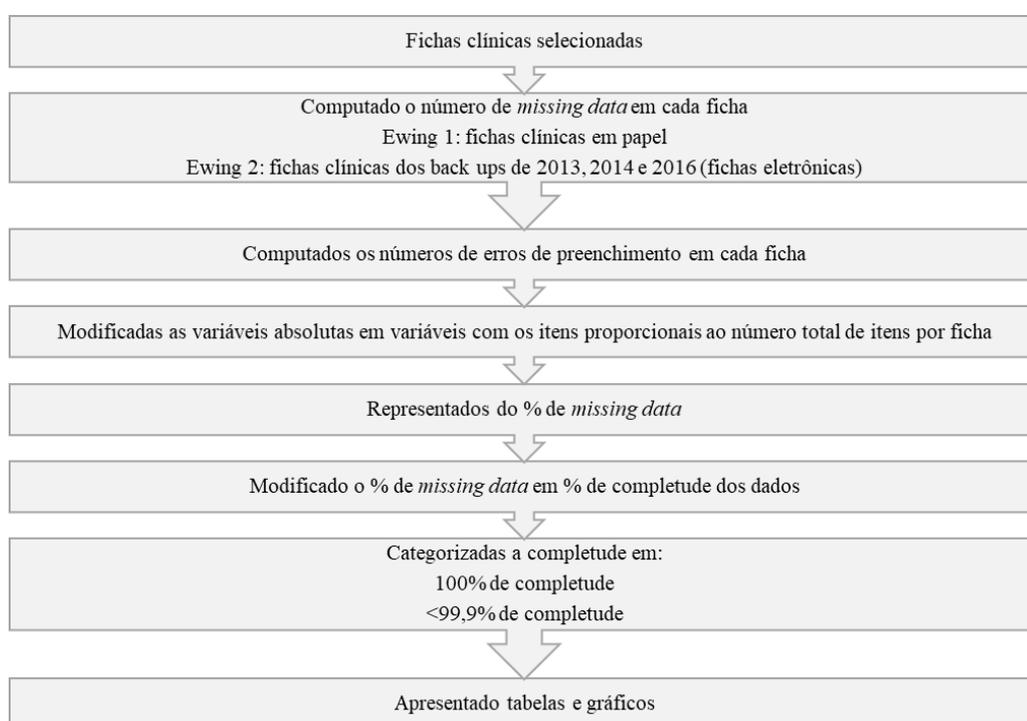


Figura 3. Processo de coleta de dados dos Protocolos Ewing 1 e Ewing 2 para completude dos dados e erros de preenchimento

Foram avaliados desvios e violações no estudo Ewing 1 e no Ewing 2. Para a análise da dimensão confiabilidade/consistência, seguimos o fluxo de trabalho descrito na Figura 4.

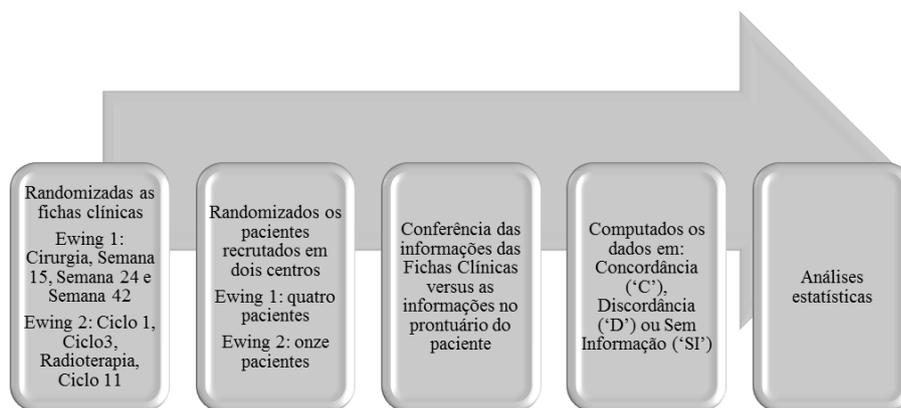


Figura 4. Fluxo de trabalho para análises dos dados quanto à dimensão confiabilidade/consistência dos dados nos estudos Ewing 1 e Ewing 2 de dois centros.

Nas tabelas 2 e 3, são descritos os números de variáveis por ficha clínica e sinalizadas as fichas que foram randomizadas para avaliar a dimensão consistência ou confiabilidade dos dados.

Tabela 2. Relação das fichas clínicas analisadas do estudo Ewing 1 e a randomização das fichas para análise da dimensão confiabilidade/consistência (BR para Baixo Risco, AR para Alto Risco)

Ficha	Nome ficha clínica	Número de variáveis (BR)	Número de variáveis (AR)	Randomização
1	Baseline	9	9	
2	Avaliação pré QT	51	56	
3	Semana 0	37	37	
4	Semana 3	51	51	
5	Avaliação Pós Semana 3	10	14	
6	Semana 6	45	45	
7	Semana 9	45	45	
8	Avaliação Pós Semana 9	13	19	
9	Radioterapia	11	11	
10	Cirurgia	8	8	X
11	Semana 12	51	51	
12	Semana 15	45	45	X
13	Semana 18	51	51	
14	Semana 21	45	45	
15	Semana 24	51	51	X
16	Semana 27	45	45	
17	Semana 30	51	51	
18	Semana 33	45	45	
19	Semana 36	50	50	
20	Semana 39	44	44	
21	Semana 42	49	-	X
22	Semana 45	43	-	
Total		850	773	

Nome das fichas clínicas analisadas no estudo Ewing 1. Número de variáveis em cada uma delas dependendo do estadiamento do paciente na pesquisa em baixo risco e alto risco e as fichas selecionadas (por randomização), sinalizadas com um “X” para serem revisados os dados para a análise da qualidade da informação em confiabilidade.

Conforme descrito na tabela 2, o número total de variáveis avaliadas foi de 850 para o grupo de pacientes de alto risco (AR) e 773 para o grupo de baixo risco. (BR) O processo de coleta e registro dos dados era feito de até três maneiras pelos centros que participaram do ensaio clínico:

1ª: O pesquisador principal coletava os dados, registrava na ficha clínica em papel e encaminhava ao centro coordenador via fax ou correio;

2ª: A equipe de pesquisa local, quando disponível, coletava, registrava e encaminhavam os dados ao centro coordenador;

3ª: Nos centros em que não havia equipe de pesquisa nem pesquisador com tempo hábil para realizar a coleta dos dados, o procedimento era realizado pela equipe coordenadora do estudo (denominado equipe ICI). Essa equipe se deslocava para os centros de tratamento, onde coletavam os dados retrospectivamente e levavam ao centro coordenador para armazenamento e análises.

O número de identificação do participante (ID) era gerado automaticamente pelo centro coordenador. No estudo Ewing 1 foram analisados apenas 4 pacientes tratados em um centro, sendo identificados como 13, 91, 106 e 167. O motivo pela qual analisamos este número de pacientes foi devido ao tempo disponível para a revisão dos casos.

Para o estudo Ewing 2, foram reduzidas as quantidades de variáveis a serem preenchidas nas fichas clínicas em relação ao Ewing 1, pois verificou-se que muitas delas não eram relevantes para atender aos objetivos propostos pelo estudo.

Na tabela 3, descrevem as fichas e o número de variáveis de cada uma delas. Neste estudo, analisamos os prontuários de dois centros, totalizando onze pacientes randomizados, sendo eles os identificados como 2, 3, 25, 291, 343, 390, 443, 466, 470, 487 e 501.

Da mesma forma, o motivo por terem sido analisados este número de pacientes foi o período na execução desta pesquisa e devido à indisponibilidade dos prontuários físicos no segundo centro, portanto aumentou-se o número de pacientes do segundo estudo para termos uma maior representatividade.

Tabela 3. Relação das fichas clínicas analisadas no estudo Ewing 2 e a randomização das mesmas para análise da dimensão confiabilidade/consistência (NM para Não Metastáticos, M para Metastáticos)

Ficha	Nome ficha	Número de variáveis (NM)	Número de variáveis (M)	Randomização
1	Baseline	15	17	
2	Avaliação pré QT	28	32	
3	Ciclo1	38	38	X
4	Ciclo2	41	41	
5	Ciclo3	38	38	X
6	Ciclo4	41	41	
7	Ciclo5	38	38	
8	Ciclo6	41	41	
9	Avaliação pós indução	7	7	
10	RXT	8	8	X
11	Cirurgia	10	10	
12	Ciclo7	38	38	
13	Ciclo8	41	41	
14	Ciclo9	38	38	
15	Ciclo10	41	41	
16	Ciclo11	38	38	X
17	Ciclo12	41	41	
18	Ciclo13	38	38	
19	Ciclo14	41	41	
20	Avaliação pós consolidação	7	7	
Total		628	634	

Nome das fichas clínicas analisadas no estudo Ewing 2. Número de variáveis em cada uma delas dependendo do estadiamento do paciente na pesquisa em não metastático e metastático e as fichas selecionadas (por randomização), sinalizadas com um “X” para serem revisados os dados para a análise da qualidade da informação em confiabilidade.

5.5 Análises Estatísticas

Os dados coletados foram tabulados no programa Excel® 2013. Para as análises foi utilizado o software PASW versão 18 (SPSS Inc. Released 2009. PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: SPSS Inc.).

Para análises da Dimensão Completude, as variáveis categóricas foram representadas por frequências absoluta, relativa e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Foram realizadas as seguintes comparações:

i) Identificar a completude dos dados do estudo Ewing 1 versus Ewing 2: foram revisadas as fichas clínicas de ambos ensaios clínicos de todos os participantes de pesquisa, verificando a quantidade de *missing data* (falta da informação em cada ficha clínica) de cada participante;

ii) Identificar a completude dos dados no ensaio clínico Ewing 2: foram comparados 3 momentos (2013, 2014 e 2016) os pacientes novos incluídos no ensaio clínico ao longo deste período, para verificar a evolução da completude;

iii) Identificar a completude dos dados no ensaio clínico Ewing 2: foram comparados 3 momentos (2013, 2014 e 2016) na qual revisou-se o mesmo participante de pesquisa em três momentos, considerando uma análise longitudinal, para verificar o impacto das melhorias no sistema eletrônico;

iv) Identificados o número de erros de preenchimento em cada ficha clínica do ensaio clínico Ewing 1.

Para análise da dimensão de consistência ou confiabilidade dos dados foi realizado de forma descritiva, representando as frequências absoluta, relativa e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Foi realizada a seguinte comparação:

v) Avaliar a confiabilidade/consistência dos dados: revisão do prontuário de alguns participantes de pesquisa e comparado com os dados inseridos nas fichas clínicas. Os prontuários avaliados foram selecionados de forma randomizada para não haver vieses de seleção. O mesmo processo de escolha de pacientes foi realizado para avaliar a ficha clínica analisada.

Para análise dos Desvios e Violações as variáveis categóricas também foram representadas por frequências absolutas, relativas e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Foi realizada a seguinte comparação:

vi) Identificação dos desvios e violações encontrados nos dois estudos.

O número de ciclo de quimioterapia não foi relevante para as análises, portanto, foram analisados todos os ciclos de quimioterapia que o paciente realizou de forma conjunta. Pacientes que foram excluídos do estudo por mudança de instituição ou que perderam seguimento do estudo não foram contabilizados nas análises.

Foi realizado para as análises dos itens i e ii iii as comparações o teste de qui-quadrado de proporções. Para o item iii, foi usado o modelo linear generalizado com distribuição binomial com função de ligação logito, usando como teste post-hoc o teste de Bonferroni.

O nível de significância adotado foi de 5%.

5.6 Aspectos éticos e biossegurança

A presente pesquisa foi aprovada pelo CEP do HCPA sob número de registro CAAE: 63303316.3.0000.5327 ou 15.0656 no dia 05/jan./2017.

O presente estudo foi desenvolvido conforme preconiza a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Os pesquisadores solicitaram dispensa de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Termo de Assentimento (TA), uma vez que foram acessadas/revisadas somente as fichas clínicas dos ensaios clínicos previamente aprovados pelo CEP de cada instituição na qual realizou a pesquisa.

Para respaldo da confidencialidade dos dados coletados para esta pesquisa, os pesquisadores envolvidos assinaram o Termo de Compromisso para Uso de Dados.

Não são conhecidos riscos para esta pesquisa, salvo aqueles relacionados à possível quebra de confidencialidade. Contudo, os pesquisadores envolvidos se comprometeram em assegurar a confidencialidade dos dados coletados e publicados.

Quanto aos benefícios desta pesquisa, podemos dizer que não há um benefício direto aos participantes, pois já foram submetidos ao tratamento clínico. Porém, os futuros participantes de pesquisas se beneficiarão, pois, a educação continuada no processo da condução de estudos clínicos prevê a melhora na qualidade das informações levantadas e, conseqüentemente, maior atenção aos pacientes em tempo real com um preenchimento mais completo possível repercutirá em resultados confiáveis e seguros.

5.7 Financiamento

Esta pesquisa foi financiada pelo Instituto do Câncer Infantil e por recursos dos próprios pesquisadores.

6. RESULTADOS

6.1 Instituições participantes

O ensaio clínico Ewing 1 contou com a participação de 15 instituições, sendo 14 brasileiras e 1 uruguaia. O ensaio clínico Ewing 2, incluiu pacientes procedentes de 31 instituições até a data de junho de 2016, sendo 18 brasileiras e 13 internacionais (Chile, Uruguai e Argentina). Essas instituições possuem características diferentes umas das outras, tais como presença de um departamento de pesquisa, recursos humanos para gerenciamento e condução do estudo, entre outras.

Para mantermos o anonimato, indicamos as instituições por números, descritos na tabela abaixo, seguindo a mesma categorização para que posteriormente pudéssemos comparar os dados.

Tabela 4. Número de participantes de pesquisa de cada instituição nos ensaios clínicos Ewing 1 e Ewing 2

Instituições	Ewing I	Ewing II
Instituição 1	22	17
Instituição 2	4	4
Instituição 3	21	41
Instituição 4	13	19
Instituição 5	17	10
Instituição 6	1	0
Instituição 7	19	10
Instituição 8	6	0
Instituição 9	2	5
Instituição 10	9	0
Instituição 11	33	28
Instituição 12	1	0
Instituição 13	23	17
Instituição 14	4	2
Instituição 15	3	5
Instituição 16	0	2
Instituição 17	0	49
Instituição 18	0	1
Instituição 19	0	16
Instituição 20	0	1
Instituição 21	0	4
Instituição 22	0	2
Instituição 23	0	29
Instituição 24	0	7
Instituição 25	0	15
Instituição 26	0	2
Instituição 27	0	3
Instituição 28	0	2
Instituição 29	0	2
Instituição 30	0	1
Instituição 31	0	2
Total	178	294

Descrição do número de instituições participantes dos dois ensaios clínicos (Ewing 1 e Ewing 2), com o número de participantes de pesquisa incluídos em cada um deles.

6.2 Esquemas terapêuticos

Os esquemas terapêuticos abaixo foram realizados conforme o estadiamento e o protocolo que o paciente foi recrutado.

Foram analisados 178 participantes de pesquisa do Ewing 1, recrutados para o estudo acima. Pacientes com diagnóstico não confirmado de SE foram excluídos nesta pesquisa. Para este ensaio clínico foram incluídos 116 participantes do estadiamento AR, 62 do BR e um participante sem estadiamento registrado.

Este ensaio clínico seguiu os esquemas terapêuticos conforme figuras 5 e 6.

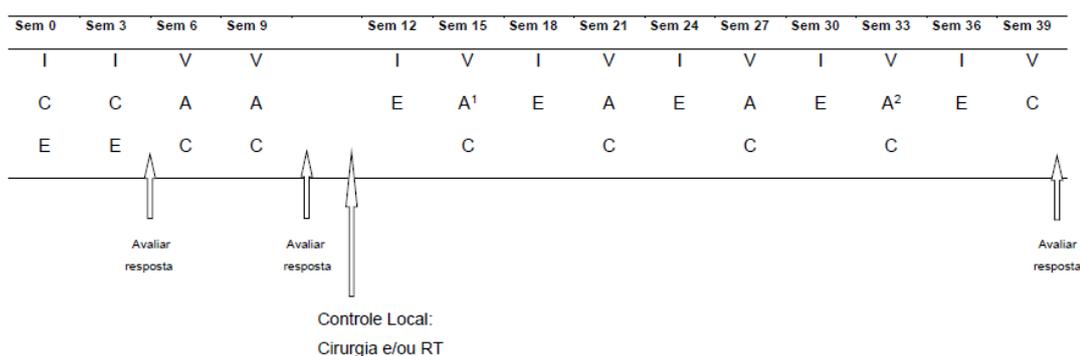


Figura 5. Esquema terapêutico do ensaio clínico Ewing 1 para Baixo Risco
ICE e VAC são as quimioterapias a serem administradas nos pacientes: Ifosfamida, Ciclofosfamida, Etoposídeo, Vincristina e Adriamicina

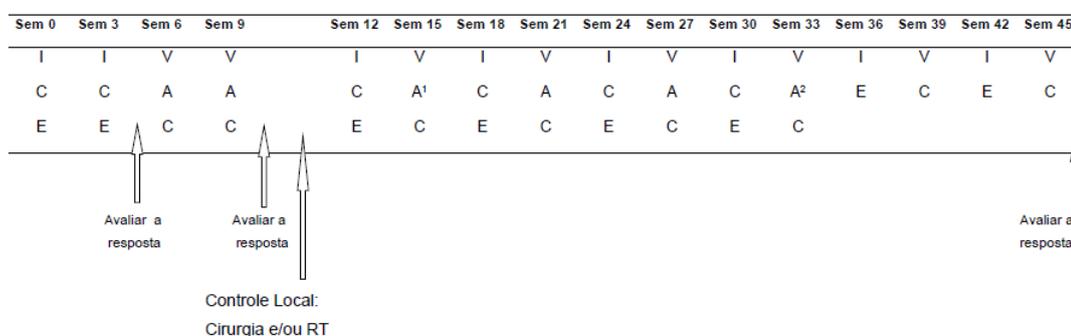


Figura 6. Esquema terapêutico do ensaio clínico Ewing 1 para Alto Risco
ICE e VAC são as quimioterapias a serem administradas nos pacientes: Ifosfamida, Ciclofosfamida, Etoposídeo, Vincristina e Adriamicina

O ensaio clínico Ewing 2, avaliamos 294 participantes de pesquisa até a data de junho de 2016, estabelecido na metodologia desta pesquisa. Encontramos um número maior de pacientes com estadiamento da doença avançada ou metastática (M) 56,8% comparado a pacientes com doença localizada ou NM 43,2%.

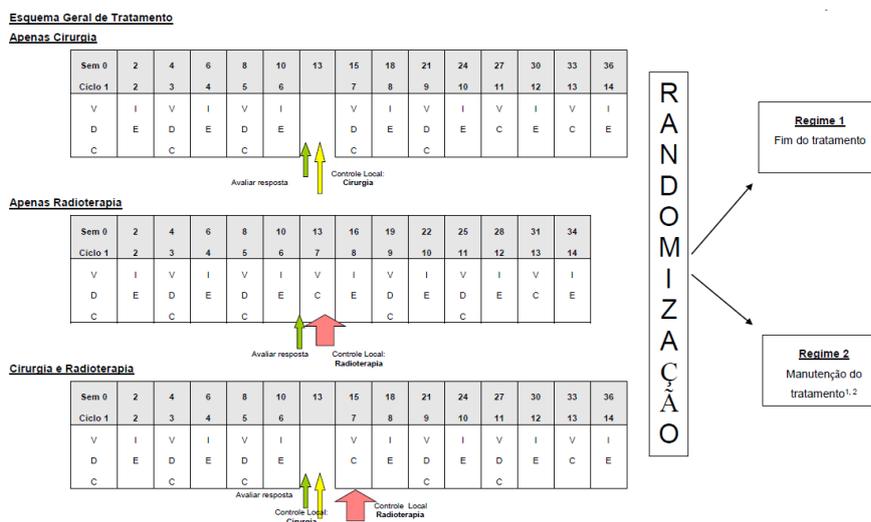


Figura 7. Esquema terapêutico do ensaio clínico Ewing 2 para pacientes Não Metastáticos VDC e IE são as quimioterapias a serem administradas nos pacientes: Vincristina, Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Ifosfamida e Etoposídeo.

ESQUEMA GERAL DE TRATAMENTO (METASTÁTICOS)

A. Indução

Ciclos	1	2	3	4	5	6	7	
Semanas	0	2	4	6	8	10	12	13
	V	I	V	I	V	I	V	Avaliação Resposta
	D	E	D	E	D	E	D	
	C		C		C		C	

B1. Consolidação - Tratamento Local: Cirurgia

Ciclos	8	9	10	11	12	13	14	14
Semanas	14	15	18	21	24	27	30	33
	Cirurgia	I	V	I	V	I	V	I
		E	D	E	C	E	C	E
			C					

B2. Consolidação - Tratamento Local: Radioterapia

Ciclos		8	9	10	11	12	13	14	
Semanas		14	15	18	21	24	27	30	33
		V	I	V	I	V	I	V	
		C	E	D	E	C	E	C	
		Radioterapia		C					

Figura 8. Esquema terapêutico do ensaio clínico Ewing 2 para pacientes Metastáticos VDC e IE são as quimioterapias a serem administradas nos pacientes: Vincristina, Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Ifosfamida e Etoposídeo.

6.3 Preenchimento fichas clínicas

As fichas clínicas do estudo Ewing 1 eram preenchidas em meio físico (papel) e enviadas posteriormente ao centro coordenador. Já no estudo Ewing 2 as fichas foram preenchidas em meio eletrônico (*on line*) e enviadas em tempo real. Uma vez preenchida a ficha no sistema, elas eram instantaneamente recebidas pelo centro coordenador.

Tabela 5. Pessoas responsáveis pelo preenchimento das fichas clínicas

Equipe/Protocolo	Ewing I (n:178)		Ewing II (n:294)	
	n	%	n	%
Equipe ICI	72	41	29	10
Pesquisador principal ou SI	61	34	12	4
Equipe ICI + Outros (equipe local, PI)	42	23	6	2
Equipe pesquisa local + Outros (SI)	3	2	28	10
Assistente de pesquisa	0	0	219	75

Distribuição da equipe de pesquisa que preencheu os dados nas fichas clínicas nos dois ensaios clínicos (Ewing 1 e Ewing 2).

Conforme ilustra a tabela 5, 41% dos pacientes incluídos no estudo Ewing 1, as fichas clínicas preenchidas pela equipe de suporte de pesquisa do ICI por meio de contato telefônico com o pesquisador principal. Em 34% dos pacientes, as fichas foram preenchidas pelo próprio pesquisador principal ou outro médico da equipe, denominado de sub investigador.

No ensaio clínico Ewing 2, o centro coordenador (denominado de patrocinador) financiou recursos humanos em alguns centros com a finalidade de oferecer suporte ao pesquisador local na condução da pesquisa. Com essa estratégia, o assistente de pesquisa preencheu 75% das fichas clínicas.

Outras instituições contavam com a colaboração de uma equipe de pesquisa local própria exclusiva, na qual conduziram a coleta de dados do estudo, porém em alguns centros o próprio pesquisador principal ou alguém delegado por ele, realizava o preenchimento das fichas clínicas.

6.4 Análise Dimensão Completude

6.4.1 Dimensão Completude Ewing 1 versus Ewing 2

Realizamos uma comparação entre os dois estudos, o Ewing 1 cujas fichas clínicas eram em papel (n: 178) e Ewing 2 com fichas eletrônicas (n: 294) para analisarmos a completude das informações.

Missing data (em português, dado ausente) é a expressão que denomina a ausência da informação na ficha clínica, independente do motivo. Essa ausência de informação pode ser por diversas razões, por exemplo, a equipe assistencial não solicitou algum procedimento do estudo (exames de imagem ou laboratorial/medidas), ou não registrou o dado clínico no documento fonte do paciente (prontuário), dessa maneira, a ficha clínica não terá a informação coletada.

Tabela 6. Comparação da completude dos dados no Ewing 1 e Ewing 2

Fichas clínicas	Completude dos dados	Ewing 1		Ewing 2		P
		n	% [IC95%]	n	% [IC95%]	
Baseline	≤99,9%	18	10,1 [5,7; 14,5]	31	10,5 [7; 14,1]	>0,999
	100%	160	89,9 [85,5; 94,3]	263	89,5 [85,9; 93]	
Avaliação pré QT	≤99,9%	157	88,2 [83,5; 92,9]	253	86,1 [82,1; 90]	0,597
	100%	21	11,8 [7,1; 16,5]	41	13,9 [10; 17,9]	
Quimioterapias (Ciclos)**	≤99,9%	1584	71,3 [69,4; 73,2]	2529	76,9 [75,4; 78,3]	<0,001*
	100%	638	28,7 [26,8; 30,6]	761	23,1 [21,7; 24,6]	
Avaliação pós indução	≤99,9%	101	60,1 [52,7; 67,5]	134	100 [100; 100]	<0,001*
	100%	67	39,9 [32,5; 47,3]	0	0 [0; 0]	
Avaliação pós consolidação	≤99,9%	94	57,7 [50,1; 65,3]	76	100 [100; 100]	<0,001*
	100%	69	42,3 [34,7; 49,9]	0	0 [0; 0]	
Radioterapia	≤99,9%	25	35,2 [24,1; 46,3]	48	38,4 [29,9; 46,9]	0,77
	100%	46	64,8 [53,7; 75,9]	77	61,6 [53,1; 70,1]	
Cirurgia	≤99,9%	27	23,5 [15,7; 31,2]	136	100 [100; 100]	<0,001*
	100%	88	76,5 [68,8; 84,3]	0	0 [0; 0]	
Total	<99,9%	2006	64,8 [63,1; 66,5]	3207	73,7 [72,4; 75,0]	<0,001*
	100%	1089	35,2 [33,5; 36,9]	1142	26,3 [25,0; 27,6]	

*O teste estatístico utilizado nesta análise foi o Mann Whitney e mostrou-se estatisticamente significativo. ** Todos os ciclos de quimioterapia foram avaliados em conjunto para melhor representação dos resultados.

A tabela 6 descreve a completude dos dados de ambos ensaios clínicos.

Na ficha **Baseline** de ambos os estudos, os percentuais de completude dos dados foram semelhantes ($P > 0,999$). Os dois tem uma completude total maior que 89%.

Na ficha denominada **Avaliação pré quimioterapia** também não foi verificada diferença estatisticamente significativa entre os estudos ($P = 0,597$), sendo que o preenchimento de 100% dos dados foi observado em 11,8% e 13,9% nos estudos Ewing 1 e 2, respectivamente.

As fichas de **Quimioterapias** foram analisadas todas em conjunto para melhor apresentação dos resultados. Ciclos 1 ao Ciclo 16 no primeiro estudo e Ciclos 1 ao Ciclo 14 no segundo, mostraram completude total dos dados em 28,7% e 23,1% no Ewing 1 e Ewing 2, respectivamente ($P < 0,001$). Apontando que no primeiro estudo teve melhor qualidade dos dados quanto à dimensão completude.

Na **Avaliação pós indução** encontramos 39,9% de completude no Ewing 1 e 0% Ewing 2, demonstrando que nestas fichas a completude foi maior na categoria ‘<99,9%’ ($P < 0,001$).

Já na **Avaliação pós consolidação** encontramos uma completude de 42,3% no Ewing 1 e 0% Ewing 2 ($P < 0,001$).

Para o tratamento local, na ficha denominada **Radioterapia** do tumor primário observamos 64,8% de completude no Ewing 1 e 61,6% no Ewing 2, não havendo diferença significativa entre os grupos analisados ($P = 0,77$), sendo, portanto, iguais as estratégias de coleta de dados.

Na ficha **Cirurgia** do tumor primário foi observada uma completude de 76,5% e 0% ($P < 0,001$) para o estudo Ewing 1 e 2, respectivamente.

De maneira geral, há uma tendência da completude dos dados do estudo Ewing 1 serem maiores que os do estudo Ewing 2.

De forma gráfica, mostramos abaixo, uma comparação entre o Ewing 1 e Ewing 2 na dimensão completude dos dados nas fichas clínicas. Essa completude demonstrada considerou somente as fichas em que todos os campos estavam preenchidos.

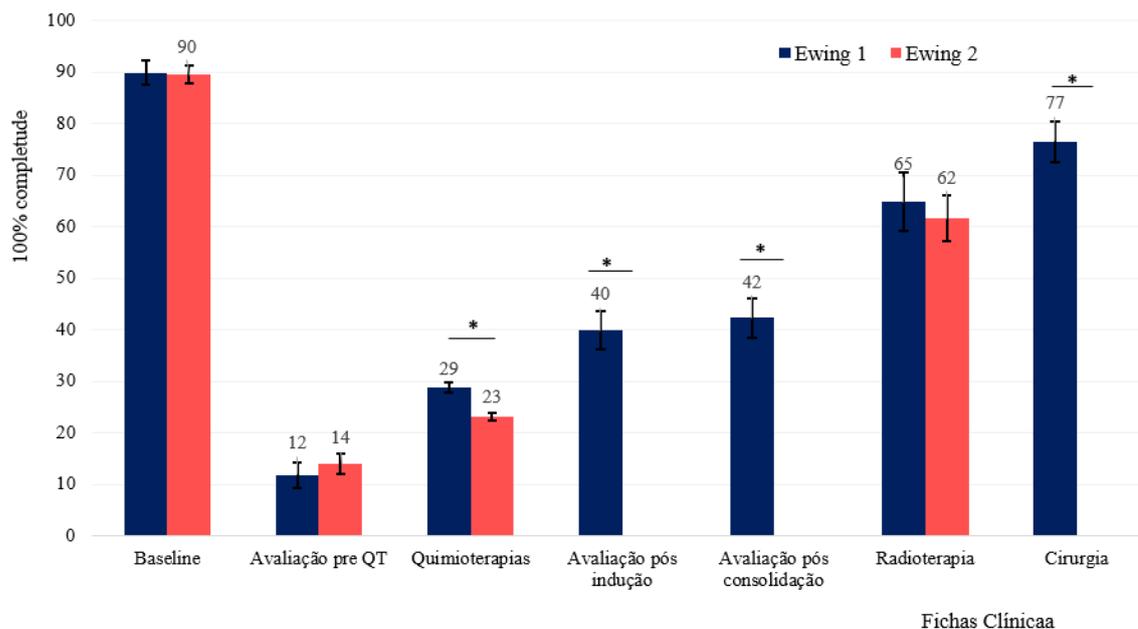


Figura 9. Comparação da completude 100% entre as fichas clínicas selecionadas dos ensaios clínicos Ewing 1 e Ewing 2

*Estatisticamente significativo. ** Todos os ciclos de quimioterapia foram avaliados em conjunto para melhor representação dos resultados. O teste estatístico utilizado foi o Mann Whitney.

A figura 9 ilustra a comparação da completude das fichas clínicas entre os estudos Ewing 1 e 2, porém, só foram consideradas as fichas com 100% de preenchimento. Observamos que a metodologia do estudo Ewing 1 apresenta melhores resultados que a do Ewing 2.

6.4.1.1 *Missing data* encontrados no Ewing 1

Foram compilados os *missing data* mais frequentes encontrados em cada ficha clínica analisada, sendo distribuídos na tabela 7.

Tabela 7. Descrição dos *missing data* mais frequentes do Ewing 1

Ficha Clínica	Nome da variável	n missing/variável	% missing/variável
Baseline	Data TCLE	18/33	56,3
	Data início estudo	12/33	37,5
Avaliação pre QT	Método de análise do DHL	101/461	21,9
	<i>Clearence</i> Cr	100/461	21,7
	Exames	86/461	18,7
Quimioterapias	Exames	1380/2852	48,3
	Data(s)	19/2852	0,7
	Toxicidades	13/2852	0,5
Avaliação pós sem 3	Resultado DHL	53/229	23,1
Avaliação pós sem 9	Resultado DHL	52/353	14,7
Radioterapia	Dosagem Rx	18/57	31,6
Cirurgia	Resposta Bacci	17/58	29,3
	Percentual necrose	15/58	25,8

Resultados da frequência de *missing data* do protocolo Ewing 1 segundo cada ficha clínica analisada. Frequência absoluta e relativa.

As variáveis com falta de informação mais frequentes estão descritas na Tabela 7, sendo elas: data TCLE, data início do estudo, método de análise de desidrogenase láctica (DHL), exames *Clearence* de Creatinina (Cl Cr) e exames pré ou pós quimioterapia (QT), resposta histológica do anatomopatológico (AP) e dosagem de radioterapia foram os de maiores percentuais.

6.4.1.2 Erros de preenchimento das fichas clínicas do Ewing 1

No ensaio clínico Ewing 1, conforme descrito anteriormente, as fichas clínicas eram em papel, conseqüentemente, o risco de erros no preenchimento do dado clínico era potencialmente maior.

O erro de preenchimento é definido como a informação incorreta, a rasura no documento ou também, a informação colocada no campo diferente do solicitado, podendo ser possível de modificação e corrigido a posteriori. Estes erros ocorrem no momento da transcrição da informação obtida do prontuário do paciente e transcrita para a ficha de coleta.

Esta condição pode ocorrer em estudos com fichas clínicas em papel na qual há maior flexibilidade na modificação dos dados. Para fichas clínicas eletrônicas, há a possibilidade de o sistema utilizado bloquear alguns possíveis erros, desde que, estas regras sejam criadas ao formatar a ficha eletrônica, evitando assim o erro de preenchimento.

A tabela 8 mostra a distribuição de erros de preenchimento encontrados em cada ficha clínica avaliada no Ewing 1.

Tabela 8. Distribuição de erros de preenchimento por ficha clínica no Ewing 1

Fichas clínicas	Média	Desvio padrão	P50 [P25;P75]	Min - Max	n
Baseline	3,85	5,92	0 [0;11,1]	0,0 - 22,2	178
Avaliação pré QT	6,18	6,60	3,57 [0; 9,8]	0,0 - 30,36	178
Semana 0	3,05	4,70	0 [0;5,41]	0,0 - 27,02	178
Semana 3	2,46	4,10	1,96 [0;3,92]	0,0 - 27,45	175
Semana 6	1,95	3,98	0 [0; 2,2]	0,0 - 28,88	173
Semana 9	1,75	3,03	0 [0; 2,2]	0,0 - 17,77	170
Semana 12	0,02	0,04	0 [0; 0,04]	0,0 - 0,25	165
Semana 15	0,02	0,04	0 [0; 0,02]	0,0 - 0,31	160
Semana 18	0,03	0,04	0 [0; 0,04]	0,0 - 0,31	156
Semana 21	0,02	0,04	0 [0; 0,02]	0,0 - 0,24	150
Semana 24	0,02	0,04	0 [0; 0,04]	0,0 - 0,19	142
Semana 27	0,02	0,04	0 [0; 0,02]	0,0 - 0,2	137
Semana 30	0,02	0,03	0 [0; 0,02]	0,0 - 0,15	132
Semana 33	0,02	0,04	0 [0; 0,02]	0,0 - 0,2	127
Semana 36	0,02	0,04	0 [0; 0,02]	0,0 - 0,3	122
Semana 39	0,02	0,05	0 [0; 0,02]	0,0 - 0,34	117
Semana 42	0,02	0,03	0 [0; 0,02]	0,0 - 0,14	60
Semana 45	0,02	0,04	0 [0; 0,02]	0,0 - 0,23	59
Avaliação pós Sem 3	15,60	21,91	7,14 [0;28,5]	0,0 - 100	170
Avaliação pós Sem 9	12,55	17,66	0 [0; 21,0]	0,0 - 100	166
Radioterapia	4,48	8,77	0 [0; 9,0]	0,0 - 45,45	69
Cirurgia	3,32	7,66	0 [0; 0]	0,0 - 37,5	112

Resultados dos erros de preenchimento das fichas clínicas do protocolo Ewing 1. Descrição da média, desvio padrão e percentis 25, 50 e 75.

As 3 fichas onde foram observadas uma maior média de erros de preenchimento foram: Avaliação pré QT (6,18), Avaliação pós semana 9 (12,55) e Avaliação pós semana 3 (15,6).

Vale salientar que uma vez identificado o erro, as fichas clínicas eram reencaminhadas ao centro de tratamento para correção, mesmo assim o erro persistiu em algumas variáveis por não haver intervenção em tempo real do problema.

6.4.2 Dimensão Completude Ewing 2 – dados casos novos

Na tabela 9 são demonstradas a completude dos dados segundo as fichas clínicas analisadas conforme os novos casos registrados no estudo ao longo de três anos. Foram escolhidos os anos de 2013, 2014 e 2016 com 135, 76 e 83 pacientes novos respectivamente.

A completude foi categorizada da seguinte forma: 100% de preenchimento dos dados clínicos versus $\leq 99,9\%$ de preenchimento, conforme mostra a tabela 9.

Tabela 9. Distribuição da completude dos dados clínicos - Ewing 2 (casos novos)

	Completude dos dados	2013 (n:135)		2014 (n:76)		2016 (n:83)		P
		n	% [IC95%]	n	% [IC95%]	n	% [IC95%]	
Baseline	≤99,9%	119	88,1 [82,7; 93,6]	19	25 [15,3; 34,7]	6	7,2 [1,7; 12,8]	<0,001*
	100%	16	11,9 [6,4; 17,3]	57	75 [65,3; 84,7]	77	92,8 [87,2; 98,3]	
Avaliação pre QT	≤99,9%	130	96,3 [93,1; 99,5]	0	0 [0; 0]	72	86,7 [79,5; 94]	<0,001*
	100%	5	3,7 [0,5; 6,9]	76	100 [100; 100]	11	13,3 [6; 20,5]	
Quimioterapias (ciclos)**	≤99,9%	449	84,7 [81,7; 87,8]	408	81,4 [78; 84,8]	544	73,8 [70,6; 77]	<0,001*
	100%	81	15,3 [12,2; 18,3]	93	18,6 [15,2; 22]	193	26,2 [23; 29,4]	
Avaliação pós indução	≤99,9%	0	0 [0; 0]	22	100 [100; 100]	28	100 [100; 100]	<0,001*
	100%	7	100 [100; 100]	0	0 [0; 0]	0	0 [0; 0]	
Avaliação pós consolidação	≤99,9%	0	0 [0; 0]	2	100 [100; 100]	13	100 [100; 100]	-
	<99,9%	65	98,5 [95,5; 101,4]	7	58,3 [30,4; 86,2]	8	28,6 [11,8; 45,3]	
Radioterapia	<99,9%	1	1,5 [-1,4; 4,5]	5	41,7 [13,8; 69,6]	20	71,4 [54,7; 88,2]	<0,001*
	100%	1	1,5 [-1,4; 4,5]	5	41,7 [13,8; 69,6]	20	71,4 [54,7; 88,2]	
Cirurgia	≤99,9%	56	100,0%	19	100,0%	34	100,0%	-
	100%	56	100,0%	19	100,0%	34	100,0%	

*O teste estatístico utilizado nesta análise foram os Kruskal Wallis e o Qui Quadrado e mostraram-se estatisticamente significativo. ** Todos os ciclos de quimioterapia foram avaliados em conjunto para melhor representação dos resultados. Distribuição da frequência da completude 100% entre as fichas clínicas selecionadas do ensaio clínico Ewing 2, nos três anos de análise 2013, 2014 e 2016, para os casos novos. Os testes estatísticos utilizados foram Kruskal Wallis e Qui Quadrado ($P < 0,001$).

De maneira geral, foi observada uma melhora estatisticamente significativo na completude dos dados das fichas clínicas ao longo dos anos.

A completude da ficha **Baseline** aumentou de 11,9% no ano de 2013 para 75% no ano de 2014 e para 92,8% no ano de 2016 ($P < 0,001$).

Na **Avaliação pré quimioterapia** verificamos uma melhora da completude de 100% nos dois primeiros anos (2013 e 2014), entretanto observa-se uma queda no ano de 2016 ($P < 0,001$).

Todos os ciclos de quimioterapia foram avaliados em conjunto para melhor representar os resultados encontrados. Para a ficha clínica denominada **Quimioterapia**, houve um aumento do percentual de completude 100% dos dados preenchidos, sendo este aumento de 15,3% para 26,2% nos anos de 2013 a 2016 respectivamente ($P < 0,001$).

Nas fichas de **Avaliação pós indução**, apenas 7 fichas foram avaliadas no primeiro ano de análise, sendo todas elas com completude total, já nos anos subsequentes, houve aumento no número de fichas, porém todas com uma completude $< 99,9\%$ ($P < 0,001$).

Já nas fichas de **Avaliação pós consolidação**, não encontramos em nenhum dos anos avaliados uma completude completa dos dados. Vale salientar que o número de fichas avaliadas foi de apenas duas no ano 2014 e de treze em 2016.

Para a ficha de **Radioterapia do tumor primário**, observamos um aumento considerável no preenchimento com completude total dos dados de 1,5% (2013) para 71,4% (2014) ($P < 0,001$).

Na ficha de **Cirurgia do tumor primário**, observamos apenas completude $< 99,9\%$ em todos os casos analisados.

Comparando ao longo dos anos avaliados, verificamos que houve um aumento significativo da completude total das informações nas fichas clínicas analisadas para os casos novos, portanto, confirma-se que as intervenções realizadas foram bem-sucedidas.

Durante esta pesquisa, o ensaio clínico Ewing 2 estava com recrutamento aberto, de maneira que não foram consideradas as fichas clínicas na qual o pesquisador ainda não tinha como tê-la preenchida no sistema.

Outra questão importante foi a falta de preenchimento das fichas ‘avaliações pós indução’ e ‘consolidação’. A equipe de pesquisa ou o pesquisador principal não haviam inserido no sistema, impossibilitando uma avaliação do grau de completude de todos os casos recrutados para o estudo.

A figura 10 mostra a evolução da completude total (100%) dos dados no ensaio clínico Ewing 2 – casos novos analisados ao longo dos anos 2013, 2014 e 2016. Nas fichas de *Baseline*, *Quimioterapias* e *Radioterapia*, a tendência foi um aumento da completude ao longo dos anos.

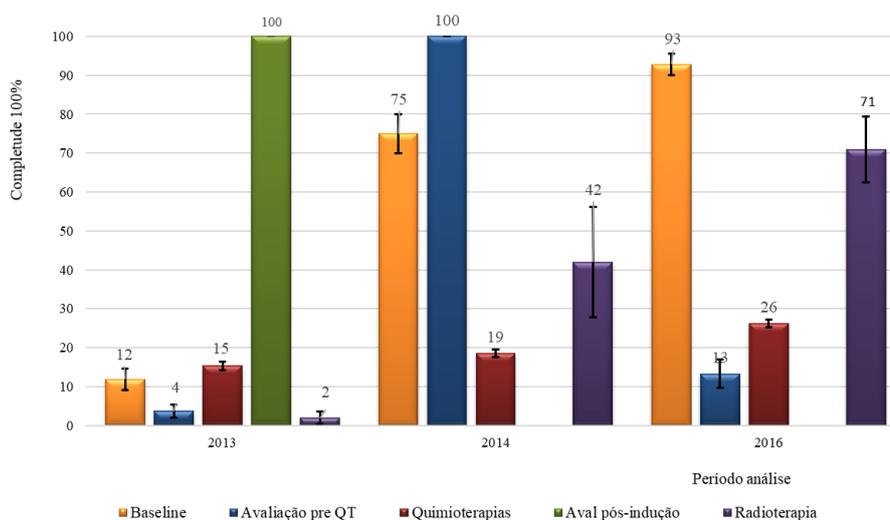


Figura 10. Distribuição da frequência da completude 100% entre as fichas clínicas selecionadas do ensaio clínico Ewing 2, nos três anos de análise 2013, 2014 e 2016. Os testes estatísticos utilizados foram Kruskal Wallis e Qui-quadrado ($p < 0,001$).

A única ficha que estava inicialmente com um percentual de completude de 100% e reduziu a <99,9% nos anos subsequentes, foi a Avaliação Pós Indução.

Já a completude das fichas de Avaliação Pré QT aumentou de 2013 para 2014, porém reduziu no ano de 2016.

O protocolo recomenda o tratamento com quatorze ciclos de quimioterapia no total, conforme ilustram as figuras 7 e 8. Houve uma oscilação de completude ao longo dos ciclos,

portanto, computamos os dados das fichas dos Ciclos de Quimioterapia em apenas uma análise para melhor representação dos dados.

Nas fichas de Cirurgia e Avaliação Pós Consolidação, não observamos completude de 100% nas fichas que constavam no portal eletrônico nos períodos analisados.

6.4.3 Dimensão Completude Ewing 2 – mesmo paciente

Na tabela a seguir, mostramos a completude das fichas clínicas dos mesmos pacientes ao longo do período estudado. Esta análise nos mostra a evolução dos casos registrados em 2013 e posteriormente durante os anos de 2014 e 2016. Durante esse período foram realizadas melhorias na qualidade da informação coletada.

A tabela mostra somente a completude categorizadas como 100% de preenchimento dos dados clínicos.

Tabela 10. Distribuição da completude total (100%) dos dados clínicos - Ewing 2 (mesmo paciente)

Fichas clínicas	2013		2014		2016		P
	n	% [IC95%]	n	% [IC95%]	n	% [IC95%]	
Baseline	16/135	12 [7; 18]	73/135	54 [46; 62]	118/135	87 [81; 92]	<0,001*
Avaliação pre QT	5/135	4 [2; 9]	5/135	4 [2; 9]	17/135	13 [8; 19]	0,006*
QT Geral**	81/530	15,3 [12,2; 18,3]	386/1261	30,6 [28,1; 33,2]	411/1667	24,7 [22,6; 26,7]	<0,001*
Radioterapia	1/42	2 [0; 10]	16/42	37 [27; 48]	23/42	53 [41; 64]	<0,001*
Cirurgia	0/50	0 [0;0]	0/50	0 [0;0]	0/50	0 [0;0]	-

*O teste estatístico utilizado nesta análise foram os Friedmann e o Modelo Linear Generalizado e mostraram-se estatisticamente significativo. **As quimioterapias foram analisadas conforme o número de ciclos de cada participante ao longo dos três momentos. Os testes estatísticos utilizados foram Friedmann e modelos lineares generalizados (p <0,001). QT: quimioterapia, na qual o numero de ciclos oscila, porém são para o mesmo paciente.

Em todas as fichas clínicas analisadas foi observado um aumento significativo no percentual de completude dos dados ao longo dos 3 anos analisados.

A completude da ficha **Baseline** apresentou um aumento na completude total de 12% para 54% e 87%, durante os anos 2013, 2014 e 2016, respectivamente (P < 0,001).

Na completude da ficha denominada **Avaliação pré quimioterapia**, o valor permaneceu o mesmo nos dois primeiros anos e apenas em 2016, aumentou de 4 para 13% de completude total (P=0,006).

Todas as fichas clínicas referentes aos ciclos de quimioterapia foram avaliadas em conjunto para melhor representar os resultados. Encontramos uma melhora de 2013 para 2014, e uma redução da completude 100% no ano de 2016 (P < 0,001).

Não foi possível comparar as completudes das fichas de **Avaliação pós-indução e pós-consolidação**, em razão de não ter o seu par correspondente nos 3 momentos de avaliação.

Para a ficha denominada de **Radioterapia do tumor primário**, observamos um aumento na completude total dos dados de 2% para 53% durante o período avaliado ($P < 0,001$).

Na ficha denominada de **Cirurgia do tumor primário**, não observamos uma completude completa dos dados em nenhuma dos anos avaliados.

De forma gráfica, a figura 11 mostra a melhoria da completude dos dados nas fichas clínicas dos mesmos participantes de pesquisa, nos 3 anos observados.

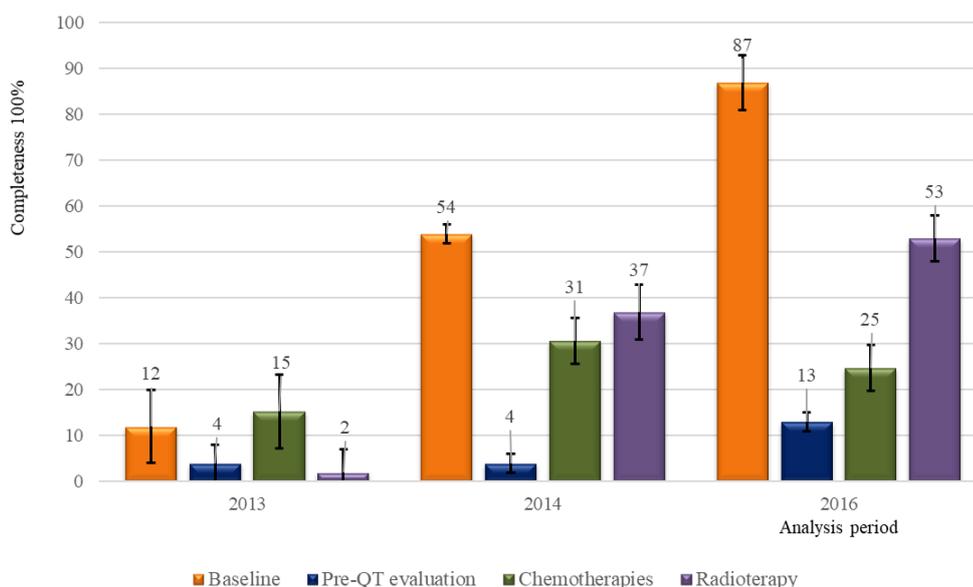


Figura 11. Distribuição da frequência da completude 100% entre as fichas clínicas selecionadas do ensaio clínico Ewing 2, em três momentos, 2013, 2014 e 2016, dos mesmos participantes. Os testes estatísticos utilizados foram Friedmann e modelos lineares generalizados ($p < 0,001$). QT: quimioterapia, o número de ciclos oscila, porém são os mesmos pacientes.

Na figura 11, verificamos ao longo das três análises (2013, 2014 e 2016), a distribuição das frequências de completude 100% dos dados nas fichas clínicas *Baseline*, Avaliação Pré-Quimioterapia, Quimioterapias (todos os ciclos analisados em conjunto) e Radioterapia.

Nesta análise pretendemos avaliar os mesmos participantes para verificar se as intervenções realizadas determinaram algum impacto no preenchimento e qualidade dos dados incluídos. Para as fichas Avaliação Pós-Indução e Pós-Consolidação, não foram encontrados pares para realizar esta análise dependente.

Já para a ficha Cirurgia não foram encontradas completudes 100%, portanto, não foram distribuídas na figura 11.

6.4.3.1 *Missing data* encontrados no Ewing 2

Foram compilados os *missing data* mais frequentes encontrados em cada ficha clínica analisada, sendo distribuídos conforme ilustra a tabela 11.

Tabela 11. Descrição dos *missing data* mais frequentes do Ewing 2

Ficha Clínica	Variável	n missing/variável	% missing/variável
Baseline	Etnia	15/46	32,6
	Local tumor primário	15/46	32,6
Avaliação pre QT	Data (s)	142/1219	11,6
	Clearance Cr	137/1219	11,2
Quimioterapias	Toxicidades	6887/12972	53,1
	Exames	3045/12972	23,5
	Dose QT	237/12972	1,8
Aval pós indução	DHL	108/269	40,1
	LSN DHL	79/269	29,4
Aval pós consolidação	DHL	67/154	47,2
	LSN DHL	50/154	35,2
Radioterapia	Motivo radio após indução	44/90	48,9
Cirurgia	Huvos	105/412	25,5
	Percentual necrose	85/412	20,6

Resultados da frequência de *missing data* do protocolo Ewing 2 segundo cada ficha clínica analisada. Frequência absoluta e relativa. QT: quimioterapia, Cr: creatinina, DHL: desidrogenase láctica e LSN: limite superior de normalidade.

No Ewing 2, descrevemos as variáveis encontradas em cada ficha clínica, na qual as mais frequentes foram: etnia, local do tumor primário, data(s), exames Cl Cr e DHL e seu limite superior de normalidade (LSN), toxicidades, dosagem de quimioterapia, motivo da realização da radioterapia após a indução e resposta histológica (HUVOS e percentual de necrose).

6.5 Análise Dimensão Confiabilidade/consistência

Confiabilidade ou consistência dos dados significa o quanto de valor possuem as informações inseridas na ficha clínica do participante de pesquisa. Conferem se essas informações estão de acordo com o dado do documento fonte do paciente, no caso, o prontuário físico ou eletrônico.

Foi realizado um sorteio por meio do site *randomized.com* incluindo pacientes de dois centros que participaram dos estudos afim de selecionar fichas clínicas de forma aleatória para auditar os dados junto ao documento fonte.

A randomização do ensaio clínico Ewing 1 teve como resultado as fichas de números 10, 12, 15 e 21, correspondendo respectivamente, Cirurgia, Semana 15, Semana 24 e Semana 42 (Tabela 2). Os participantes sorteados foram os de IDs 13, 91, 106 e 167. Foram analisadas 765 variáveis de todos os pacientes, independente da ficha clínica analisada.

Neste estudo não foi possível avaliar os pacientes do segundo centro devido à indisponibilidade de acesso aos prontuários, já arquivados em locais externos à instituição e ao fato do estudo clínico já ter se encerrado no respectivo centro.

Para o ensaio clínico Ewing 2, foram sorteadas as fichas 3, 5, 10 e 16, que correspondem ao (Ciclo 1, Ciclo 3, Radioterapia e Ciclo 11, respectivamente) (Tabela 3). Os participantes

selecionados foram os identificados como número 2, 3, 25, 291, 343, 390, 443, 466, 470, 487 e 501

Caso o participante de pesquisa ou a ficha clínica sorteados não se aplicassem, os pesquisadores selecionavam a ficha clínica seguinte ou o paciente subsequente.

A tabela 12 mostra os percentuais de confiabilidade e seus conceitos. Esses critérios foram elaborados e definidos de forma arbitrária pela própria pesquisadora.

Tabela 12. Critérios para a graduação da concordância

Conceito	Informações (%)
Boa concordância	≥ 90
Razoável concordância	≥ 80 e < 90
Fraca concordância	< 80

Critérios utilizados para a avaliação da dimensão confiabilidade dos dados nos estudos Ewing 1 e Ewing 2.

As auditorias foram realizadas nas fichas clínicas dos pacientes randomizados e descritos acima.

Nas fichas clínicas *Baseline*, Cirurgia e Quimioterapias observamos uma ‘Razoável concordância’ (>80 a $<90\%$). Já na Avaliação pré QT identificamos uma ‘Boa concordância’ ($> 90\%$) entre os dados.

Contabilizou-se 405 variáveis das quais 365 (90%) eram concordantes na ficha clínica com o documento fonte do paciente (prontuário papel ou eletrônico). No geral, o Ewing 1 mostrou-se com bom grau de concordância das informações, e apenas 10% de dados discordantes.

As variáveis que não tinham informações na ficha clínica foram classificadas como ‘Não Disponíveis’ (4%) e, portanto, não foram contabilizadas na análise.

Tabela 13. Descrição da concordância dos dados clínicos do estudo Ewing 1

Nome ficha clínica	Concordancia n (%)	Discordância n (%)	Total variáveis	Resultado
Baseline	26 (81)	6 (19)	32	Razoável concordância
Avaliação pre QT	86 (100)	0	86	Boa concordância
Cirurgia	19 (86)	3 (14)	22	Razoável concordância
QTs	234 (88)	31 (12)	265	Razoável concordância
Geral	365 (90)	40 (10)	405	Boa concordância

Descrição dos resultados da análise da confiabilidade dos dados clínicos no protocolo Ewing 1. Análise descritiva dos resultados.

Para o estudo Ewing 2 as fichas clínicas *Baseline* e Radioterapia foram consideradas com ‘Boa concordância’ (> 90%). No entanto, as fichas Quimioterapias foram caracterizadas como ‘Razoável concordância’, assim como na avaliação geral, pois tiveram um percentual entre 80 e 90%, conforme ilustra a tabela 13.

Contabilizaram no total 1230 variáveis das quais 1088 (88%) eram concordantes entre a ficha clínica e o documento fonte do paciente (prontuário papel ou eletrônico) e 12%, discordantes.

As variáveis que não tinham informações na ficha clínica foram classificadas como ‘Não Disponíveis’ (2,7%) e, portanto, não contabilizadas.

Tabela 14. Descrição da concordância dos dados clínicos do estudo Ewing 2

Nome ficha clínica	Concordancia n (%)	Discordância n (%)	Total variáveis	Resultado
Baseline	138 (97)	4 (3)	142	Boa concordância
Radioterapia	15 (94)	1 (6)	16	Boa concordância
QTs	935 (87)	137 (13)	1072	Razoável concordância
Geral	1088 (88)	142 (12)	1230	Razoável concordância

Descrição dos resultados da análise da confiabilidade dos dados clínicos no protocolo Ewing 2. Análise descritiva dos resultados.

Foram avaliados separadamente os itens discordantes dos dois estudos com o objetivo de verificarmos qual tipo de variável não estava transcrita de forma semelhante nos dois documentos. São descritas as seguintes informações: critérios de elegibilidade, superfície corporal (SC), informações do Anátomo Patológico, graus de toxicidades, resultados de exames, peso para liberação da QT, categoria da lesão primária, altura, datas, dose QT, local da realização de QT, uso de filgrastima e atraso na QT.

6.6 Análise Desvios e Violações dos ensaios clínicos

Na terceira parte das análises foram quantificados os desvios e violações dos ensaios clínicos Ewing 1 e Ewing 2.

No início de um ensaio clínico o pesquisador deve prever e descrever o que será considerado desvio e violação, com a finalidade de quando houverem as monitorias e visitas ao centro, terão os relatórios descritos com o que se previa, somado aos achados não previstos e, inclusive, orientação para comunicado aos CEPs sobre o ocorrido.

Para os ensaios clínicos avaliados nesta pesquisa, não foram pré-estabelecidos quais seriam os desvios e violações do estudo. Levantamos, portanto, uma lista de itens importantes na qual classificamos em desvios e violações para serem avaliados.

Desvios

1. Menos ou mais quimioterapia preconizada pelo protocolo: pacientes que realizaram menos ciclos de quimioterapia ou realizaram ciclos a mais de quimioterapia preconizados pelo protocolo.

2. Não realizou exames ao diagnóstico: Clearance de Creatinina (Cl Cr), Fosfatase Alcalina (FA) ou Desidrogenase Láctea (DHL): pacientes que não realizaram os exames basais preconizados pelo protocolo.

3. Não realizou Ecocardiograma ao diagnóstico: pacientes que não realizaram o exame de imagem denominado ultrassonografia cardíaca estabelecido pelo protocolo.

4. Não realizou a avaliação pós quimioterapia (pré tratamento local), denominado no Ewing 1 como pós Semana 3 e no Ewing 2 como pós indução: pacientes não foram reavaliados com exames de imagem neste momento do tratamento.

5. Não realizou a avaliação pós quimioterapia, denominado no Ewing 1 como pós Semana 9 e no Ewing 2 como pós consolidação: pacientes não foram reavaliados com exames de imagem neste momento do tratamento.

6. Tratamento local com radioterapia: pacientes que realizaram este tratamento em momento diferente do preconizado no protocolo inicial.

7. Tratamento local com cirurgia: pacientes que realizaram este tratamento em momento diferente do preconizado no protocolo inicial.

Violações

1. Início do estudo sem Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE): participantes de pesquisa que assinaram o TCLE após início do estudo.

2. Aplicação do TCLE institucional: participantes de pesquisa que não assinaram o TCLE do estudo, apenas o TCLE local da instituição.

3. Não cumprimento da randomização: participantes de pesquisa do Ewing 2, que não cumpriram o resultado da randomização.

4. Recebeu quimioterapia diferente ou sequência diferente do preconizado no protocolo: participantes de pesquisa que receberam outro tipo de quimioterapia ou ainda os que receberam diferente a sequência dos ciclos.

5. Desobediência dos critérios de elegibilidade: participantes de pesquisa que falharam nos critérios de inclusão e exclusão (elegibilidade) do estudo.

Para a análise de Desvios e Violações foram avaliados todos os participantes de pesquisa registrados nos ensaios clínicos Ewing 1 e Ewing 2.

6.6.1 Análise Desvios e Violações do Ewing 1

No ensaio clínico Ewing 1, foram encontrados 338 desvios de protocolo e 181 violações, descritas na tabela 15.

Tabela 15. Lista de desvios e violações encontrados no ensaio clínico 1

Desvios e Violações	Ewing 1 (n:178)	
	n	% [IC95%]
Desvios		
Recebeu menos ou mais quimioterapia do recomendado	38/178	21,3 [15,8; 27,8]
Não Realizou exames CICr/FA/DHL no diagnóstico	136/177	76,8 [70,2; 82,6]
Não realizou exame Ecocardiograma	NA	NA
Não realizou Avaliação pós indução	23/174	13 [8,7; 18,5]
Não realizou Avaliação pós consolidação	34/172	19,2 [13,9; 25,5]
Radioterapia diferente preconizado	51/72	70,8 [59,7; 80,4]
Cirurgia diferente preconizado	56/119	47,1 [38,3; 56]
Violações		
Início estudo sem TCLE	38/178	21,1 [15,6; 27,5]
Aplicação TCLE institucional	49/178	27,5 [21,4; 34,4]
Recebeu sequência ou QT diferente do recomendado	38/178	21,3 [15,8; 27,8]
Desobediência Critérios Elegibilidade estudo	56/178	31,5 [25; 38,5]
Não cumprimento da randomização	NA	NA

O teste realizado foi o Qui quadrado. Descrição dos desvios e violações do ensaio clínico Ewing 1. Análise descritiva com frequência absoluta, média e intervalo de confiança.

Dentre os desvios de protocolo encontram, observou-se que 21,3% dos participantes receberam menos ou excesso de ciclos de quimioterapia do que o recomendado. Não foram descritos os motivos pelas quais estes pacientes modificaram o cumprimento do protocolo estabelecido.

Pelo protocolo, ao diagnóstico, os pacientes devem realizar os exames de bioquímica CI Cr, FA e DHL, porém para 136 (76,8%) participantes de pesquisa, pelo menos um desses exames não foram coletados.

Sabe-se que muitas instituições não contam com o suporte de todos os exames laboratoriais solicitados pelos protocolos de pesquisa, e infelizmente acabam não os realizando em seus pacientes. Há ainda a preocupação do fato dos profissionais que deveriam realizar as

solicitações dos exames dos pacientes esquecerem de o fazer no momento recomendado pelo protocolo.

O ensaio clínico solicita que os pacientes realizem reavaliação do tumor com exames de imagem após a semana 3 e após a semana 9 de tratamento quimioterápico, a fim de verificar a evolução da doença após o primeiro tratamento com QT, sendo que em 13% e 19,2% dos participantes de pesquisa respectivamente, estas reavaliações não ocorreram.

O tratamento local com cirurgia e/ou radioterapia também foram avaliados como desvio de protocolo. O momento designado para a realização do procedimento foi após a semana 12 de tratamento, no entanto, dos pacientes elegíveis, 47,1% e 70,8% dos participantes, estes tratamentos foram realizados em momentos diferentes.

Este desvio é justificado, segundo a equipe, pelas condições clínicas desfavoráveis do paciente (toxicidade pós QT), ausência do cirurgião ortopédico no centro de tratamento ou atraso da chegada da prótese ortopédica do paciente, atraso do encaminhamento à radioterapia ou à ausência de vaga nos hospitais.

Já as violações, que são ocorrências mais graves durante a execução do ensaio clínico, encontramos:

- 21,1% dos participantes de pesquisa iniciaram o tratamento sem a presença do TCLE do estudo aplicado. Dos 178 participantes avaliados, 27,5% o TCLE aplicado foi o institucional;

- considerado como violação de protocolo também foi avaliado o recebimento de quimioterápicos diferentes do recomendado pelo estudo ou ainda aos pacientes que receberam a sequência dos ciclos de quimioterapia em 21,3%;

- observou-se também um percentual alto (31,5%) dos participantes de pesquisa que entraram no estudo sem que todos os critérios de elegibilidade fossem cumpridos em 31,5% dos participantes desta pesquisa;

- salientamos que do total de 178 participantes de pesquisa o percentual de fichas ausentes no sistema foi menor que 3%;

O desvio 'não realizou exame ecocardiograma' e a violação 'não cumprimento da randomização não foram avaliados neste ensaio clínico porque não se aplicam ao estudo.

Além de descrevermos quais foram os desvios e violações do Ewing 1, também realizamos a análise por país participante. Encontramos maior frequência no país 2, conforme demonstrado na tabela a seguir.

Tabela 16. Comparação dos desvios e violações entre os países participantes do Ewing 1

Descrição Desvios e Violações	País 1		País 2		p
	n	% [IC95%]	n	% [IC95%]	
Desvios					
Recebeu menos ou mais quimioterapia do recomendado	32/155	20,6 [14,9; 27,5]	6/23	26,1 [11,7; 46,1]	0,587
Não realizou ClCr/FA/DHL no diagnóstico	113/154	73,4 [66; 79,9]	23/23	100	0,003*
Não realizou Avaliação pós Semana 3	20/151	13,2 [8,6; 19,3]	3/23	13 [3,8; 30,9]	>0,999
Não realizou Avaliação pós Semana 9	31/149	20,8 [14,9; 27,8]	3/23	13 [3,8; 30,9]	0,574
Radioterapia diferente preconizado	43/59	72,9 [60,6; 82,9]	8/13	61,5 [35; 83,5]	0,504
Cirurgia diferente preconizado	51/103	49,5 [40; 59,1]	5/16	31,3 [13,1; 55,6]	0,275
Violações					
Início estudo sem TCLE	37/155	23,9 [17,7; 31]	1/23	1,6 [0,3; 5,2]	0,031*
Aplicação TCLE institucional	29/155	18,7 [13,2; 25,4]	20/23	87 [69,1; 96,2]	<0,001*
Recebeu quimioterapia diferente proposto ou sequência diferente	33/155	21,3 [15,4; 28,2]	5/23	21,7 [8,8; 41,3]	>0,999
Desobediência Critérios Elegibilidade	46/155	29,7 [22,9; 37,2]	10/23	43,5 [25; 63,5]	0,276

* O teste realizado foi o Qui quadrado e mostrou-se estatisticamente significativo. Descrição dos desvios e violações do ensaio clínico Ewing 1, a comparação entre os dois países participantes. Análise descritiva com frequência absoluta, média e intervalo de confiança.

Conforme mostra a tabela 16, encontramos um maior percentual tanto nos desvios como nas violações no país 2, porém em apenas três itens avaliados houve significância estatística. No desvio ‘não realizou exames Cl Cr/FA/DHL’ (P=0,003), nas violações ‘Início estudo sem TCLE’ (P=0,03) e ‘aplicação do TCLE institucional’ (P< 0,001).

6.6.2 Análise Desvios e Violações do Ewing 2

Na análise do ensaio clínico Ewing 2, foram encontrados 391 desvios de protocolo e 152 violações, especificados na tabela abaixo.

Tabela 17. Lista de desvios e violações encontrados no ensaio clínico Ewing 2

Desvios e Violações	Ewing 2 (n: 294)	
	n	% [IC95%]
Desvios		
Recebeu menos ou mais quimioterapia do recomendado	33/277	11,9 [8,5; 16,1]
Não Realizou exames ClCr/FA/DHL no diagnóstico	136/294	46,3 [40,6; 52]
Não realizou exame Ecocardiograma	92/294	31,3 [26,2; 36,8]
Não realizou Avaliação pós indução	4/138	2,9 [1; 6,7]
Não realizou Avaliação pós consolidação	1/76	1,3 [0,1 ; 6]
Radioterapia diferente preconizado	5/204	2,5 [0,9; 5,3]
Cirurgia diferente preconizado	120/178	67,4 [60,5; 74,1]
Violações		
Início estudo sem TCLE	4/294	1,4 [0,5; 3,2]
Aplicação TCLE institucional	60/294	20,4 [16; 25,1]
Recebeu sequência ou QT diferente do recomendado	50/275	18,2 [13,9; 22,9]
Desobediência Critérios Elegibilidade estudo	5/294	1,7 [0,7; 3,7]
Não cumprimento da randomização	33/134	24,6 [17,9; 32,4]

* Estatisticamente significativo. O teste realizado foi o Qui quadrado. Descrição dos desvios e violações do ensaio clínico Ewing 2. Análise descritiva com frequência absoluta, média e intervalo de confiança.

Dentre os desvios de protocolo encontrados neste ensaio clínico, tivemos em 11,9% dos participantes o recebimento de menos ou excesso de quimioterápicos do que se previa no estudo, com ausência de fichas no sistema para análise em 5% dos pacientes.

Pelo protocolo, conforme imagens 5 ou 6, ao diagnóstico, os pacientes deveriam realizar os exames de bioquímica CI Cr e DHL, porém em 46,3% deles pelo menos um exame não foi realizado.

Sabe-se que muitas instituições não contam com o suporte de todos os exames laboratoriais solicitados pelos protocolos de pesquisa e infelizmente acabam não os realizando em seus pacientes. Há, ainda, a preocupação com o fato de outros membros da equipe médica, não o pesquisador principal, serem responsáveis por realizarem as solicitações dos exames destes pacientes, e não os solicitam no momento recomendado pelo protocolo.

O ensaio clínico prevê a reavaliação do tumor com exames de imagem após 10 e 12 semanas de tratamento quimioterápico, ou seja, seis e sete ciclos de quimioterapia com intervalos de 14 dias, a depender do estadiamento do paciente. Em 50% e 73,8% dos participantes de pesquisa respectivamente, estas reavaliações possivelmente já tinham ocorrido, porém não havia registro no sistema eletrônico. Nos registros que o centro coordenador dispunha, 2,9% dos pacientes avaliados não tinham realizado a avaliação pós indução e 1,3% a avaliação pós-consolidação.

O tratamento local com cirurgia e/ou radioterapia também foram avaliados como desvio de protocolo se realizados em momentos diferente do preconizado. O momento designado para a realização do procedimento é após a semana 12 de tratamento, no entanto, 67,4% e 2,5% dos tratamentos cirúrgicos e radioterápicos, respectivamente, foram realizados em diferentes momentos. Os motivos apresentados pelo pesquisador principal para justificar a modificação de esquema foram as desfavoráveis condições clínicas do paciente, por toxicidade; a ausência do cirurgião ortopédico no centro; atraso da chegada da prótese ortopédica do paciente; ou ainda, aos pacientes indicados à radioterapia, ausência de vaga nos hospitais.

Salientamos que no procedimento cirúrgico, 4% dos participantes não tinham a ficha clínica preenchida no sistema.

O protocolo preconiza também que o exame de ecocardiograma deve ser realizado ao diagnóstico, afim de checar se o paciente apresenta alguma comorbidade cardíaca prévia ao início do estudo. Esta avaliação não foi realizada em 31,3% dos participantes desta pesquisa.

Já violações de protocolo, que são ocorrências mais graves durante a condução de um ensaio clínico, encontramos 152 violações que descreveremos abaixo.

Em 1,4% dos participantes de pesquisa o início do estudo sem TCLE e/ou TA.

No entanto, dos 294 participantes de pesquisa incluídos no estudo, 20,4% assinaram o TCLE e/ou TA institucional, seja pelo fato de não terem o projeto de pesquisa aprovado ou por falha no recrutamento do participante, aplicando apenas o termo de consentimento local.

Considerado como violação de protocolo também foi avaliado o recebimento de quimioterápicos diferentes do recomendado pelo estudo ou ainda aos pacientes que receberam a sequência de ciclos de quimioterapia diferente do recomendado. Essa violação ocorreu em 18,2%, com ausência de fichas no sistema para análise em 5% dos pacientes.

Observou-se neste ensaio clínico, que 1,7% dos participantes de pesquisa registrados, a entrada no estudo sem que todos os critérios de elegibilidade fossem cumpridos.

Neste ensaio clínico havia o processo de randomização para o estadiamento NM em realizar ou não um tratamento adicional de quimioterápicos. Dos que ocorriam no centro coordenador e dos 134 participantes avaliáveis para esta violação, 33 (24,6%) não seguiram o que previa o resultado da randomização.

Na tabela 20 foram descritos os desvios e violações por país que participou do segundo estudo. Encontramos para os desvios: ‘Recebeu menos ou mais quimioterapia do recomendado’; ‘Não realizou Avaliação pós indução’; ‘Não realizou Avaliação pós consolidação’; ‘Radioterapia diferente preconizado’; ‘Cirurgia diferente preconizado’; grupos de países participantes semelhantes ($P>0,4$), na qual os quatro países participantes, independentemente, acabaram apresentando os mesmos desvios.

As justificativas mais frequentes pelos pesquisadores quanto aos tratamentos locais foram sendo por atraso na chegada da próteses e toxicidades hematológicas dos pacientes.

Analizamos também o número de desvios e violações do Ewing 2 por países participantes do estudo.

Tabela 18. Comparação dos desvios e violações entre países participantes do ensaio clínico Ewing 2

Desvios e Violações	País 1		País 2		País 3		País 4		p
	n	%[IC95%]	n	%[IC95%]	n	%[IC95%]	n	%[IC95%]	
Desvios									
Recebeu menos ou mais quimioterapia do recomendado	20/161	12,4 [8;18,2]	1/17	5,9 [0,6;24,4]	8/50	16 [7,9;27,9]	4/49	8,2 [2,8;18,2]	0,556
Não realizou CICr/FA/DHL no diagnóstico	86/174	49,4 [42,1;56,8]	0/17	0 [0;0]	43/54	79,6 [67,5;88,7]	7/49	14,3 [6,6;26]	<0,001*
Não realizou Ecocardiograma ao diagnóstico	49/174	28,2 [21,9;35,2]	2/17	11,8 [2,5;32,7]	15/54	27,8 [17,2;40,7]	26/49	53,1 [39,2;66,5]	0,002*
Não realizou Avaliação pós Indução	4/89	4,5 [1,5;10,3]	0/17	0 [0;0]	0/39	0 [0;0]	0/10	0 [0;0]	0,483
Não realizou Avaliação pós consolidação	1/56	1,8 [0,2;8]	0/17	0 [0;0]	0/11	0 [0;0]	0/9	0 [0;0]	>0,999
Radioterapia diferente preconizado	5/111	4,5 [1,7;9,6]	0/11	0 [0;0]	0/41	0 [0;0]	0/41	0 [0;0]	0,411
Cirurgia diferente preconizado	62/98	63,3 [53,4;72,3]	8/13	61,5 [35;83,5]	21/29	72,4 [54,6;86]	29/38	76,3 [62,2;87,6]	0,445
Violações									
Início estudo sem TCLE	2/174	1,1 [0,2;3,6]	0/17	0 [0;0]	2/54	3,7 [0,8;11,4]	0/49	0 [0;0]	0,447
Aplicação TCLE institucional	54/174	31 [24,5;38,2]	0/17	0 [0;0]	6/54	11,1 [4,8;21,5]	0/49	0 [0;0]	<0,001*
Recebeu QT diferente proposto ou sequência diferente	28/160	17,5 [12,2;23,9]	8/17	47 [25,4;69,7]	10/49	20,4 [11;33,2]	4/49	8 [2,8;18,2]	0,005*
Desobediência Critérios Elegibilidade	2/174	1,1 [0,2;3,6]	0/17	0 [0;0]	2/54	3,7 [0,8;11,4]	1/49	2 [0,2;9,1]	0,515
Não cumprimento da randomização	16/68	23,5 [14,7;34,6]	2/17	20 [4,4;50,3]	8/30	26,7 [13,5;44,1]	7/26	26,9 [12,9;45,7]	0,967

* O teste realizado foi o Qui quadrado e mostrou-se estatisticamente significativo. Descrição dos desvios e violações do ensaio clínico Ewing 2, a comparação entre os os países participantes. Análise descritiva com frequência absoluta, média e intervalo de confiança.

Os desvios 2 ($P < 0,001$) e 3 ($P = 0,002$) e as violações 2 ($P < 0,001$) e 3 ($P = 0,005$) apontaram diferenças entre os grupos de países participantes do estudo, sendo os países 1 e 2 os que representam maiores percentuais, mesmo proporcional ao número de participantes de pesquisa registrados.

Para os demais desvios e violações, os grupos parecem ser muito semelhantes entre si.

6.6.3 Análise Desvios e Violações do Ewing 1 e Ewing 2

Na tabela abaixo vemos a comparação entre os dois ensaios clínicos analisados.

Tabela 19. Comparação de desvios e violações dos dois ensaios clínicos Ewing 1 e Ewing 2

Descrição dos Desvios e Violações	Ewing 1 (n:178)		Ewing 2 (n: 294)		P
	n	% [IC95%]	n	% [IC95%]	
Desvios					
Recebeu menos ou mais quimioterapia do recomendado	38/178	21,3 [15,8; 27,8]	33/277	11,9 [8,5; 16,1]	0,01
Não Realizou exames ClCr/FA/DHL no diagnóstico	136/177	76,8 [70,2; 82,6]	136/294	46,3 [40,6; 52]	<0,001*
Não realizou exame Ecocardiograma	NA	NA	92/294	31,3 [26,2; 36,8]	-
Não realizou Avaliação pós indução	23/174	13 [8,7; 18,5]	4/138	2,9 [1; 6,7]	0,003*
Não realizou Avaliação pós consolidação	34/172	19,2 [13,9; 25,5]	1/76	1,3 [0,1; 6]	<0,001*
Radioterapia diferente preconizado	51/72	70,8 [59,7; 80,4]	5/204	2,5 [0,9; 5,3]	<0,001*
Cirurgia diferente preconizado	56/119	47,1 [38,3; 56]	120/178	67,4 [60,5; 74,1]	0,001*
Violações					
Início estudo sem TCLE	38/178	21,1 [15,6; 27,5]	4/294	1,4 [0,5; 3,2]	<0,001*
Aplicação TCLE institucional	49/178	27,5 [21,4; 34,4]	60/294	20,4 [16; 25,1]	0,101
Recebeu sequência ou QT diferente do recomendado	38/178	21,3 [15,8; 27,8]	50/275	18,2 [13,9; 22,9]	0,491
Desobediência Critérios Elegibilidade estudo	56/178	31,5 [25; 38,5]	5/294	1,7 [0,7; 3,7]	<0,001*
Não cumprimento da randomização	NA	NA	33/134	24,6 [17,9; 32,4]	-

* O teste realizado foi o Qui quadrado e mostrou-se estatisticamente significativo. Descrição dos desvios e violações dos ensaios clínicos Ewing 1 e Ewing 2. Análise descritiva com frequência absoluta, média e intervalo de confiança.

Observando a tabela 19, nota-se que houve uma redução do número de desvios e violações entre os dois ensaios clínicos.

O desvio “Radioterapia no momento diferente do preconizado” reduziu consideravelmente, já o procedimento cirúrgico apresentou um aumento de 47,1 para 67,6%.

O número de pacientes que não realizaram o exame de ecocardiograma ao diagnóstico foi de 31,3%. Não foi possível comparar esse dado com o estudo Ewing 1, já que não era recomendado este exame no primeiro estudo. O percentual verificado no Ewing 2 é um percentual alto, já que impacta na completa avaliação do participante de pesquisa quanto às suas condições clínicas.

Houve uma redução considerável do número de participantes com TCLE do protocolo no início do estudo de 21,1 para 1,4% ($P < 0,001$), porém, ainda se observa um percentual alto de TCLE institucionais assinados e não o TCLE do estudo.

A análise da sequência dos ciclos de quimioterapia ou quimioterapia diferente do recomendado apresentou um percentual alto, 21,3% no Ewing 1 e 18,2% no Ewing 2, sem apresentar uma redução estatisticamente significativo entre os estudos ($P>0,05$).

Para os critérios de elegibilidade constatou-se uma redução significativa, principalmente porque o número de participantes no segundo estudo quase dobrou em comparação ao primeiro.

Sumariamente, na figura seguinte, confirmamos que houve uma redução no percentual de desvios e violações em comparação dos dois ensaios clínicos.

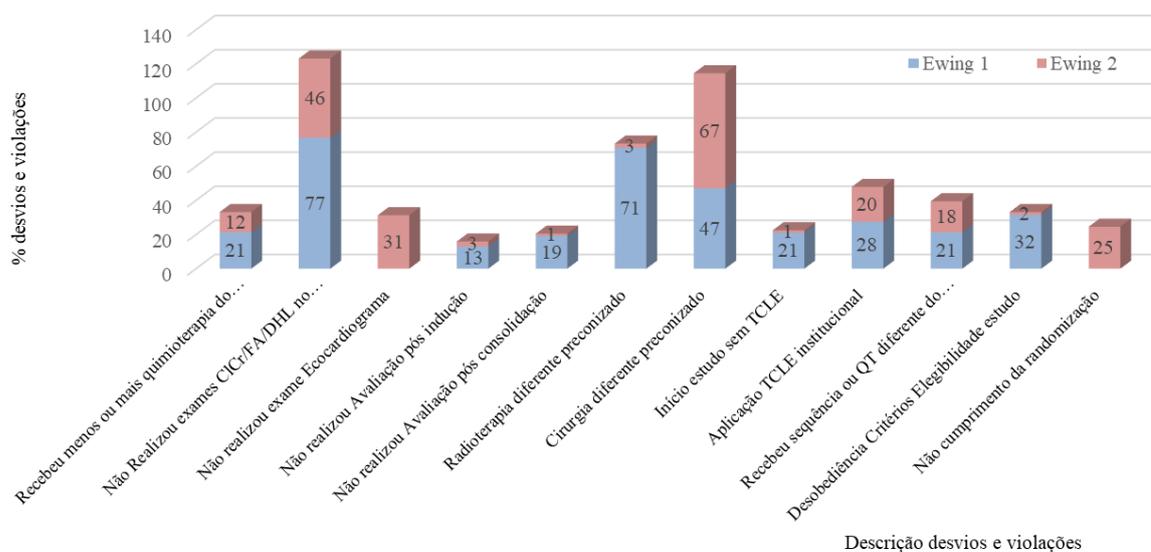


Figura 12. Comparação da média de desvios e violações levantadas nos estudos Ewing 1 e Ewing 2

6.7 Implementações ao sistema eletrônico e treinamentos à equipe envolvida

Foram implementadas ações de melhorias no sistema eletrônico utilizado pelo estudo Ewing 2 para melhor atender às necessidades da equipe e melhorar no processo de trabalho. As melhorias são descritas abaixo:

Campos obrigatórios: as variáveis constantes em cada ficha clínica do estudo foram sinalizadas como campos obrigatórios, ou seja, não havia possibilidade de deixar o campo em branco;

Figura 13. Ficha de *Baseline* como modelo para mostrar os campos obrigatórios (sinal *)

Status de preenchimento: o sistema de cores para o *status* de preenchimento significa o quanto as variáveis estão preenchidas dentro daquela ficha clínica. Foi baseado em três cores: verde, sinalizando 100% de preenchimento, laranja com a falta de algumas variáveis obrigatórias (99% - 50%) e vermelho, abaixo de 50% dos campos.

ID	Status	Iniciais	Instituição	Data de Nascimento	Sexo	Data TCLE	Metátese
4	✓	HS	Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA	03/11/2005	Masculino	30/06/2010	Não
8	✓	MMR	Hospital A. C. Camargo	07/06/2000	Masculino	31/05/2011	Não
12	✗	BGS	Instituto de Oncologia Pediátrica	13/06/1991	Feminino	20/05/2011	Sim
14	✓	MPN	URY. Centro Hospitalario Pereira Rossel	30/08/2002	Feminino	27/05/2011	Não
16	✓	BHSL	Instituto de Oncologia Pediátrica	11/07/2003	Feminino	16/06/2011	Não
22	✓	CMAR	URY. Centro Hospitalario Pereira Rossel	21/04/2003	Feminino	13/07/2011	Sim
24	✗	DDM	Grupo Hospitalar Conceição - Hospital da Criança Conceição	05/08/2002	Feminino	29/07/2011	Não

Figura 14. Ficha de *Baseline* como exemplo para mostrar o status de preenchimento dos dados

Bloqueio da ficha clínica: o bloqueio da ficha clínica é a impossibilidade de reabri-la após ter salvo.

Treinamentos e visitas técnicas e de monitoria: a depender da disponibilidade e necessidade do centro coordenador e da equipe de pesquisa do centro, os treinamentos eram realizados via telefone, Skype (videoconferência) e/ou presencial.

Em 2015 foram realizadas 10 monitorias clínicas no modelo misto (orientação de preenchimento fichas + coleta dos dados clínicos + solicitação documentação), além disso, 10 treinamentos de forma presencial ou *in locu* foram executados.

Para 2016, o número de monitorias aumentou para 16 e os treinamentos foram 8. Já em 2017, as monitorias foram 36 e os treinamentos contabilizados em 23.

Tarefas timeline: vinculado ao sistema de *status* de cores, a *timeline* tinha por finalidade a sinalização das solicitações de fichas clínicas pendentes, na qual o pesquisador ou equipe de pesquisa visualiza suas pendências, atualiza e finaliza a atividade.

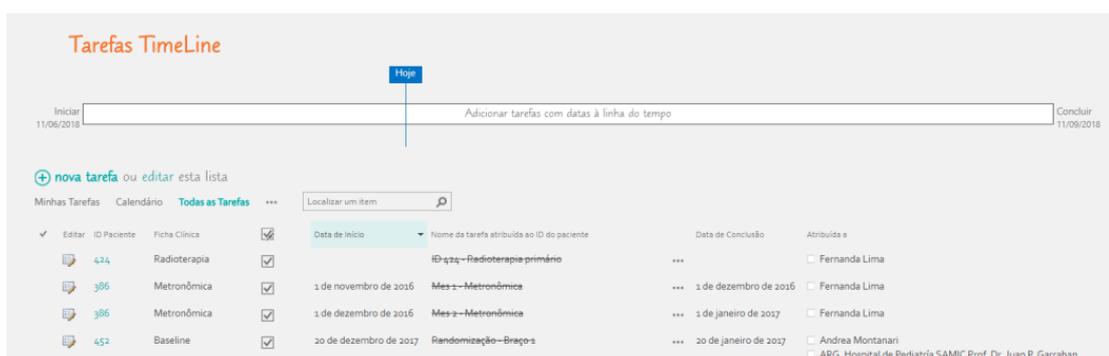


Figura 15. Visualização da *timeline* do paciente no portal eletrônico

Inclusão de códigos: códigos foram criados para padronização de informações caso não as tivessem disponíveis no prontuário do paciente. Os códigos criados foram “9999” quando não contém informação e para a falta de data ou o procedimento não realizado, como “09/09/2999”.

Feed de notícias: campo na qual o centro coordenador insere comunicados aos envolvidos no estudo. Estes comunicados podem ser emendas ao protocolo, novas abas de acesso, eventos científicos, bloqueio do sistema ou qualquer outra informação a ser divulgada aos membros dos centros participantes.



Figura 16. Visualização do Feed de Notícias do portal eletrônico.

7.DISSCUSSÃO

A condução de um estudo clínico deve ser monitorada constantemente pelo patrocinador e pesquisadores. As resoluções e documentos correlatos que regem pesquisa no âmbito nacional e internacional, como a Resolução 466/2012, código de Nuremberg, Boas Prática Clínicas, apontam as necessidades e, obrigatoriedades da documentação de todos os processos ocorridos nas pesquisas nos documentos fontes e no centro onde está sendo realizada a pesquisa.

As fichas de coleta de dados são instrumentos na qual o pesquisador ou a equipe de pesquisa delegada necessitam documentar as informações sobre o andamento do tratamento do paciente. Informações estas que devem estar de acordo com o que foi determinado pelo médico e o que de fato foi realizado ao paciente. Este processo todo deve haver consistência, ou seja, o que consiste no documento fonte, também deve constar na ficha clínica.

Programas computacionais específicos são instrumentos modernos e de grande importância para a captação e armazenamento de informações, principalmente de dados básicos para elaboração de pesquisas científicas e fontes para tomadas de decisões na forma de indicadores (OLIVEIRA et al, 2009).

A utilização de plataformas eletrônicas favorece a minimização de erros em coleta de dados, reduz a quantidade de impressão de papéis e provê maior agilidade nas análises em tempo real das informações coletadas. Inclusive, possibilita a realização de pesquisas multicêntricas nacionais e até internacionais (Lawrence BA, et al.,1997). No entanto, deve ser bem elaborado desde sua origem para ter um bom desempenho conforme o desenho do estudo e com estratégias de minimização de erros de digitação e perda de dados.

Em 1998 o Ministério da Saúde (MS) implementou um sistema informatizado no Sistema Único de Saúde (SUS) com a finalidade de ter maior controle de procedimentos realizados em pacientes oncológicos e, além disso, entender melhor o cenário desta população. Conseqüentemente, à implantação do sistema, foram criadas estratégias de trabalho mais solidificadas devido a informações prévias coletadas (BRITO, 2005).

Para esta pesquisa foram avaliados os dois modelos de metodologias de trabalho, sendo elas em papel e eletrônica. No sistema em papel não foi possível modificar nem tampouco implementar estratégias já que, o estudo encontra-se encerrado, porém serviu de base para a gênese do segundo estudo.

Para o Ewing 2 a partir de 2015, foram realizadas auditorias constantes nos dados clínicos com a finalidade de melhor compreensão da falta de fichas existentes no sistema, da qualidade das informações e das inúmeras inconsistências.

Após realizar o diagnóstico do estado de andamento do estudo no quesito da coleta dos dados clínicos, foi necessário entender um pouco mais sobre cada aspecto e realizar algumas intervenções para melhorar e/ou aperfeiçoar o processo de coleta, inserção e armazenamento dos dados.

Essas auditorias proporcionaram a revisão dos dados inseridos na plataforma eletrônica do ensaio clínico Ewing 2 (na qual mantém recrutamento aberto) possibilitando um aumento na completude dos dados à redução do número de fichas clínicas ausentes no sistema.

As fichas clínicas são desenhadas a partir do objetivo de uma pesquisa. Essa etapa deve ocorrer no momento em que o pesquisador está desenhando o seu projeto de pesquisa. Momento este, prévio à execução da mesma, porém no estudo em questão, houve a necessidade de algumas adequações nas fichas clínicas eletrônicas durante seu desenvolvimento. Essas modificações tiveram como finalidade melhorar a consistência interna dos dados e qualidade dos mesmos.

Tanto para bases de dados de registro hospitalar como para pesquisas científicas, a avaliação da completude dos dados é fundamental. Muitas vezes, é realizado a integração entre bancos de dados para unir informações na qual falta em algum deles. Além disso, são usados processos de auditoria para checagem das informações, e conseqüentemente melhorar a qualidade (PARKIN e BRAY, 2009).

O processo de gerenciamento dos dados realizado no Ewing 2 envolveu alguns itens como campos obrigatórios, revisão das opções de respostas nas variáveis (codificação), consistência interna (discordâncias), extração dos dados e bloqueio de acesso às fichas.

A estratégia de campos obrigatórios implementada ao sistema eletrônico do Ewing 2 teve por finalidade a padronização de informações a fim de termos o menor número de *missing data* possível.

O sistema de cores para *status* de preenchimento das duas fichas clínicas (*Baseline* e Avaliação pré quimioterapia) possibilitava ao pesquisador ou equipe delegada a sinalização da pendência. De início, ela foi uma estratégia aceita pelos assistentes de pesquisa, porém para os pesquisadores não, devido à falta de tempo para revisão. Esta estratégia não foi muito aderida visto que, a pessoa responsável pelo preenchimento dos dados tinha que reabrir a ficha pendente (ficha antiga) para inserir as informações e muitas vezes, não a fazia. Logo, o centro coordenador agia de outras formas como o envio de e-mails, contatos telefônicos ou visitas de monitoria.

A estratégia de bloqueio da ficha clínica aos usuários foi importante, principalmente ao centro coordenador, pelo fato de que teve, a partir de então, um maior controle com as informações alteradas nas fichas clínicas. Caso o centro necessitasse de modificar ou atualizar uma informação era enviado um comunicado à coordenação do estudo e alterado.

Devido ao grande número de centros participantes neste estudo houve a necessidade de selecionar alguns centros para a realização das monitorias clínicas, sendo que, primeiramente, foram escolhidos os centros nas quais não tinham assistente de pesquisa, na sequência, aos que tinham equipe de pesquisa local e em terceiro lugar aos centros que tinham assistentes de pesquisa financiados pelo patrocinador. Essas monitorias somadas às capacitações e treinamentos foram retomadas no 2º semestre de 2015.

Foram criadas estratégias de treinamentos via telefone, Skype (videoconferência) e presencial para que a equipe do centro coordenador tivesse maior interação com os pesquisadores e equipes de pesquisas local. Com isso, verificamos que a estratégia de “exaustiva” cobrança no preenchimento das fichas clínicas foi excelente para a qualidade e quantidade de dados clínicos. Enquanto as fichas não eram preenchidas, não encerravam as solicitações.

Os treinamentos realizados das diferentes formas citadas continham principalmente conceitos de Boas Práticas Clínicas, processo de preenchimento de todas as fichas clínicas individualmente entre outros necessários durante o treinamento.

Uma dificuldade encontrada foi a alta rotatividade de profissionais envolvidos e conseqüentemente os treinamentos devem ocorrer inúmeras vezes com diferentes pessoas.

Essas estratégias criaram uma estreita relação entre as equipes, proporcionando, além dos dados atualizados, a discussão dos casos clínicos do estudo. Por meio da consistência interna verificamos a informação inconsistente e solicitamos a correção.

O processo da timeline foi criado para sinalizar a equipe de pesquisa tanto do centro coordenador como dos centros participantes pois mostrava um resumo das fichas pendentes para cada paciente participante do estudo, norteando, portanto, a equipe quanto aos momentos do tratamento na qual o paciente se encontrava.

Esta estratégia foi bem-vinda a todos do grupo pois proporcionou uma agilidade no processo de inserção das fichas clínicas pendentes e maior organização aos membros da equipe de pesquisa local.

A estratégia dos códigos proporcionou um melhor entendimento e padronização de informações, já que a equipe delegada ao preenchimento dos dados clínicos tinham constantes dúvidas do que colocar quando não havia informação no prontuário do paciente, por exemplo,

quando a equipe não contemplava de uma informação como etnia ou alguma data, os campos eram deixados em branco, impossibilitando o entendimento do centro coordenador no momento das análises estatísticas. Esta ação facilitou ao coletador em não deixar campos em branco e ao centro, o entendimento do tratamento do paciente. Além disso os campos primordiais tornaram-se obrigatórios.

Ferlay, 2005 descreve em seu livro que um programa eletrônico pode ser desenhado para rejeitar combinações impossíveis como, por exemplo, um câncer não pode ser diagnosticado antes da data de nascimento de um paciente, ou um homem não pode ter câncer de ovário, o tratamento não pode ser realizado para um paciente que tenha morrido, entre outros. Sistemas eletrônicos utilizam-se de diversos graus de complexidade de edição podendo ocorrer na entrada do dado ou a posteriori (FERLAY et al, 2005).

A análise dos dados dos ensaios clínicos Ewing 1 e Ewing 2, de forma panorâmica, pareceu que os dados do Ewing 1 se comportaram melhor quanto a análise da completude dos dados clínicos constantes nas fichas clínicas, se comparado ao Ewing 2. Mostrou-se um percentual baixo de *missing data* nas fichas clínicas analisadas, variando muito conforme a ficha clínica. Encontramos que a metodologia da ficha clínica em papel mostrou-se com melhores resultados se comparado ao eletrônico, porém deve-se levar em consideração os vieses do número de centros participantes nos dois estudos, o número de países envolvidos e treinamentos no início do estudo influenciam no processo final de condução da pesquisa.

Salientamos que no primeiro estudo tínhamos um período pós término do tratamento maior que o segundo estudo, portanto com mais tempo de acompanhamento dos dados nas fichas clínicas.

A comunicação contínua com os centros participantes seja por contato telefônico, eletrônico (e-mails/Skype) realizando treinamentos e orientações simples sobre os temas duvidosos, trouxe um resultado positivo à condução da pesquisa. Foi criado o “*Feed* de notícias”, na qual foi uma estratégia fácil e ágil para comunicados internos do estudo. Este canal eletrônico foi criado para melhorar a comunicação com lembretes importantes para a equipe de pesquisa.

Verificamos um aumento do número de monitorias e treinamentos ao longo destes anos de trabalho, nos diversos centros participantes, porém devido à rotatividade de recursos humanos nas equipes e novos centros entrando no estudo, confirmamos não ter sido suficiente para o tipo de estudo em questão (ensaio clínico). Mesmo assim, demonstrou melhoras no processo como um todo.

Segundo Arribas et al, 2003 relata que a falta da continuidade nos treinamentos é algo importante a ser levado em consideração devido ao esquecimento dos usuários.

Foi verificado que os erros de preenchimento apresentados ocorreram nas informações relacionadas à reavaliação do tumor, sendo as variáveis afetadas: o local da lesão alvo, local da lesão não alvo, tamanho das lesões alvo e das lesões não alvo e exames realizados. Entende-se pelos erros encontrados nas fichas, que eles poderiam ser resolvidos com orientações/treinamento do local apropriado para a inclusão dessa informação na ficha clínica.

Portanto, confirma-se que treinamentos e orientações constantes fazem parte do contexto da pesquisa e deve ser explorado rotineiramente, e para isso, há a necessidade de financiamento em pesquisa de iniciativa do investigador.

Lima (2009) mostra em seu estudo a partir de uma revisão da literatura sobre análise da qualidade de dados em Sistema Informatizado em Saúde (SIS) no Brasil, conferindo que as poucas regiões analisadas não demonstram um panorama geral do país quanto à análise de qualidade dos dados e suas metodologias. Algumas dimensões mais frequentemente estudadas foram confiabilidade, validade, cobertura e completude, indicando, portanto, a necessidade de uma política de gerenciamento dos dados dos sistemas de informação em saúde no Brasil.

Essa informação vem ao encontro deste projeto, onde avaliamos confiabilidade e completude. Vale salientar que a confiabilidade poderia ser mais sondada com uma amostra de participantes dos diversos centros participantes do estudo a fim de demonstrar maior representatividade da nossa população de pacientes com sarcoma de Ewing na oncologia pediátrica.

Além das análises acima, realizamos o levantamento do número de desvios e violações que ocorreram nos dois ensaios clínicos. Esses dados são importantes porque indiretamente demonstram a qualidade do estudo na sua totalidade. Conforme constatado nos resultados o número de desvios e violações reduziu consideravelmente entre os estudos, evidenciando a melhora como grupo de pesquisa, equipe interna e externa de pesquisadores, maior recrutamento de participantes de pesquisa e conseqüentemente, melhores resultados para os pacientes tratados para esta doença.

Devemos salientar as inúmeras dificuldades na condução de pesquisa sem patrocínio, porém o esforço de cada pesquisador e de cada membro envolvido neste processo, ao longo dos anos de trabalho, demonstram excelentes e promissores resultados.

A consistência interna dos dados é denominada pela verificação regular dos dados inseridos no sistema e deve ser realizada pela equipe do centro coordenador. No Ewing 2, esta

ação teve início a partir de diversos questionamentos provenientes da equipe de estatística na qual levantaram o tema de inconsistências nos dados.

A partir de então, além das estratégias já estabelecidas, foi criado dentro do sistema eletrônico de dados, uma estratégia de comunicação à equipe do centro coordenador, denominadas de alertas de novas fichas, possibilitando a realização de consistências internas em tempo real.

No entendimento dos autores FERLAY et al (2005, p. 5), “O monitoramento da qualidade dos dados em um registro de câncer é um processo contínuo, que inclui a verificação de rotina quanto à validade e consistência. O melhor teste de validade envolve a comparação dos dados registrados com os documentos de origem originais, para avaliar o grau de precisão com o qual os dados desses documentos foram extraídos.”

Conforme Ferlay, a importância das monitorias é de fundamental no processo de qualidade do estudo e dos dados. Elas devem ser realizadas previamente ao início do estudo, durante e após sua finalização, com a finalidade de revisão dos dados para melhor apresentação dos resultados e realizar intervenções para evitar que supostos erros continuem a persistir. Assim sendo, no atual ano, o número de monitorias aos centros quase dobrou, permitindo treinamentos mais pontuais a novos centros interessados em participar do estudo.

Resumo das ações realizadas no sistema e entre equipe para melhorar a qualidade e quantidade dos dados clínicos do estudo Ewing 2:

Campos obrigatórios

Status de cores

Bloqueio de fichas

Treinamentos dos envolvidos (visitas técnica e de monitorias)

Timeline

Padronização de códigos

Feed de notícias

Melhorias no portal eletrônico (layout, agilidade na visualização fichas, limpeza campos abertos);

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARRIBAS C, CASADO J, MARTÍNEZ A. **Gestión orientada a asegurar la calidad de los datos em los Institutos Nacionales de Estadística**. Santiago: Comisión Económica para América Latina y el Caribe. Segunda reunión de la Conferencia Estadística de las Americas de la Comisión Económica para América Latina y Caribe, 14p, 2003.

BALAMUTH NJ, WOMER RB. Ewing's Sarcoma. *Lancet Oncol*. 2010; 11:184-92. **Burchill SA. Ewing's sarcoma: diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of molecular abnormalities**. *J Clin Pathol*. Feb;56(2):96-102, 2010.

Brasil. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer. **Câncer na criança e no adolescente no Brasil**: dados dos registros de base populacional e de mortalidade (internet). Rio de Janeiro: INCA; 2008 (citado 2010 abr 1). Disponível em http://www.inca.gov.br/tumores_infantis/pdf/livro_tumores_infantis_0904.pdf.

Brasil. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer. **Registros hospitalares de câncer: planejamento e gestão**. Instituto Nacional de Câncer. 2 eds., Rio de Janeiro: INCA, 2010.

Brasil. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer. **Estimativas 2012**: incidência de câncer no Brasil (internet). Rio de Janeiro: INCA; 2012 (citado 2014 fev 10). Disponível em http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa_20122111.pdf.

Brasil. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer. **Câncer na criança e no adolescente no Brasil**: dados dos registros de base populacional e de mortalidade (internet). Rio de Janeiro: INCA; 2014 (citado jun.2014). Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.asp>.

Brasil. Ministério da Saúde, **Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância**. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2015.

BRITO C, CRISÓSTOMO MP, VASCONCELLOS MTL. **Avaliação da concordância de dados clínicos e demográficos entre Autorizações de Procedimento de Alta Complexidade**

Oncológica e prontuários de mulheres atendidas pelo Sistema Único de Saúde no Estado do Rio de Janeiro, Brasil. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 21(6):1829-1835, nov-dez, 2005.

BRUNETTO AL, CASTILLO LA, PETRILLI AS, GREGIANIN LJ, COSTA C, et al. **Ifosfamid, carboplatin and etoposide as front-line therapy in patients with Ewing sarcoma family tumors (EFT): A study of the Brasil/Uruguay Cooperative Group.** Journal of Clinical Oncology, 2009.

Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas. IV Conferência Pan-Americana para harmonização da regulamentação farmacêutica. República Dominicana, 2005.

CAMPBELL SE, CAMPBELL MK, GRIMSHAW JM, WALKER AE. **A systematic review of discharge coding accuracy.** J Public Health Med.; 23:205-11, 2001.

CAMPBELL k, SHULMAN D, JANEWAY KA, DUBOIS S. **Comparison of Epidemiology, Clinical Features, and Outcomes of Patients with Reported Ewing Sarcoma and PNET over 40 Years Justifies Current WHO Classification and Treatment Approaches.** Sarcoma. 2018 8 de agosto; 2018: 1712964. doi: 10.1155 / 2018/1712964. eCollection 2018.

ESIASHVILI N, GOODMAN M, MARCUS RB Jr: **Changes in incidence and survival of Ewing sarcoma patients over the past 3 decades:** Surveillance Epidemiology and End Results data. J Pediatr Hematol Oncol 30 (6): 425-30, 2008.

FERRARI S, SUNDLY HK, LUKSCH R, TIENGHI A, WIEBE T, FAGIOLI F, et al. **Nonmetastatic Ewing Family Tumors: high-dose chemotherapy with stem cell rescue in poor responder patients.** Results of the Italian Sarcoma Group/Scandinavian Sarcoma Group III protocol. Ann Oncol 2010;22(5):1221-7.

FERLAY J, BURKHARD C, WHELAN S, PARKIN DM. **Check and conversion programs for câncer registries.** International agency for research on cancer world health organization international association of cancer registries, IARC technical report no. 42, 2005. p. 5.

GAMBOA MML, GREGIANIN LJ. **Aspectos éticos e normativos de um estudo clínico multicêntrico de oncologia pediátrica.** Revista Bioética, 21 (1): 126-35, 2013.

HUVOS AG. **Ewing's sarcoma.** In: Huvos AG, ed. **Bone tumors: diagnosis, treatment and prognosis.** 2nd ed. Philadelphia PA: Sanders: 523–52, 1991.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Disponível em: <http://www.ibge.br/apps/populacao/projecao/>. Acessp em 26.jan.2019.

ICH. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. **Manual de Boas Práticas em Pesquisa Clínica,** 1997.

JAWAD MU, CHEUNG MC, MIN ES, et al.: **Ewing sarcoma demonstrates racial disparities in incidence-related and sex-related differences in outcome: an analysis of 1631 cases from the SEER database 1973-2005.** Cancer 115 (15): 3526-36, 2009.

JEMAL A, TIWARI RC, MURRAY T, GHAFOOR A, SAMUELS A, WARD E, FEUER EJ, THUN MJ. **Cancer Statistics, 2004.** American Cancer Society. CA Cancer J Clin. 54:8-29, 2004.

JEMAL A, SIEGEL R, WARD E, HAO Y, XU J AND THUM M. **CANCER STATISTICS, 2009.** CA CANCER JOURNAL FOR CLINICIANS, VOL 59, N.4, 225-249, 2009.

KAATSCH P. **Epidemiology of childhood cancer.** Cancer Treat Rev. 2010 Jun;36(4):277-85. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.02.003. Epub 2010 Mar 15. Review. PMID:20231056, 2010.

KIM SY, TSOKOS M, HELMAN LJ: **Dilemmas associated with congenital ewing sarcoma family tumors.** J Pediatr Hematol Oncol 30 (1): 4-7, 2008.

KIRCHHOF A, et al. **Coleta de dados: uma experiência para o ensino e a pesquisa.** Cogitare Enferm, Jul/Set; 14(3):575-8, 2009.

KRISHNANKUTTY B, BELLARY S, KUMAR BR, MOODAHADU L. **Gerenciamento de dados em pesquisa clínica: Uma visão geral.** Assuntos Médicos Globais, Dra. Reddy's Laboratories Ltd., Ameerpet, Hyderabad, Índia, vol 44: 168-172, 2012

KRASIN MJ, DAVIDOFF AM, RODRIGUEZ GC, et al.: **Definitive surgery and multiagent systemic therapy for patients with localized Ewing sarcoma family of tumors: local outcome and prognostic factors.** Cancer 104 (2): 367-73, 2005.

LIMA C, SCHRAMM J, COELI C, et al.: **Revisão das dimensões de qualidade dos dados e métodos aplicados na avaliação dos sistemas de informação em saúde.** Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 25(10):2095-2109, out, 2009.

MISER JS, GOLDSBY RE, CHEN Z, et al.: **Treatment of metastatic Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of bone: evaluation of increasing the dose intensity of chemotherapy: a report from the Children's Oncology Group.** Pediatr Blood Cancer 49 (7): 894-900, 2007.

OLIVEIRA MM de, MORAES RS, MATIAS JEF, PINTO JSP, KURETZKI C. **Protocolo Eletrônico De Coleta De Dados Clínicos Da Microcirurgia Endoscópica Transanal (Tem): Desenvolvimento E Aplicação.** ABCD Arq Bras Cir Dig; 22(4):216-21, 2009.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Rede Interagencial de Informações para a Saúde. **Indicadores básicos de saúde no Brasil: conceitos e aplicações.** Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2002.

PAIM I, NEHMY RMQ, GUIMARÃES C. **Problematizações do conceito de “qualidade” da informação.** Perspectivas em Ciências da Informação; 1:113-22, 1996.

PARKIN DM, KRAMÁVOVÁ E, DRAPER GJ, MASUYER E. **International Incidence of Childhood Cancer.** Lyon: International Agency for Research on Cancer – IARC, 1988.

PARKIN DM, BRAY F. **Evaluation of data quality in the cancer registry: Principles and methods Part II. Completeness.** European journal of câncer 45; 756–764, 2009.

PARKIN DM, CHEN VW, FERLEY J , et at. (Eds.). **Comparabilidade e Controle de Qualidade no Registro do Câncer**. Relatório Técnico No. 19 da IARC, Lyon: IARC. 1994.

BRAY F, PARKIN DM. **Evaluation of data quality in the cancer registry: Principles and methods. Part I: Comparability, validity and timeliness**. European Journal of Cancer, 45 (2009) 747 –755, 2009.

ROSA C, CAMPBELL AC, Miele G, Brunner M, Winstanley EL. **Using e-technologies in clinical trials**. Elsevier, November 2015 Volume 45, Part A, Pages 41–54).

ROSEMBERG AE. **Bones, joints and soft tissue tumors**. In: Kumar VK, Abbas AK, Fausto N, editors. Robbins and Cotran pathologic basis of the disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; p.1273-324, 2005.

SMITH MA, SEIBEL NL, ALTEKRUSE SF, et al.: **Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century**. J Clin Oncol 28 (15): 2625-34, 2010.

STILLER CA, BIELACK SS, JUNDT G, Steliarova-Foucher, E. **Bone tumours in European children and adolescents, 1978-1997**. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. Eur J Cancer, v. 42, n. 13, p. 2124-35, Sep, 2006.

VAN DEN BERG H, DIRKSEN U, RANFT A, JURGENS H. **Ewing tumors in infants**. Pediatr Blood Cancer 50 (4): 761-4, 2008.

WHELAN J, et al. **High-Dose Chemotherapy and Blood Autologous Stem-Cell Rescue Compared With Standard Chemotherapy in Localized High-Risk Ewing Sarcoma: Results of Euro-E.W.I.N.G.99 and Ewing-2008**. J Clin Oncol 36. © 2018 by American Society of Clinical Oncology, setembro, 2018.

QUALITY ASSESSMENT OF CLINICAL DATA IN TWO CLINICAL TRIALS

Julie Francine Cerutti Santos^{a,d}, Luciano Guimarães Pinto^b, André Tesainer Brunetto^d, Mariane Jaeger^d, Lauro José Gregianin^{c,d}, Rafael Roesler^{a,d}

a Post-Graduation Program in Medical Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brazil.

b Unit of Epidemiology and Biostatistics – GPPG. Hospital of Clinics of Porto Alegre – HCPA, Porto Alegre, RS, Brazil.

c Onco-Pediatric Unit of the Hospital de Clínicas of Porto Alegre. Depto Pediatria da Faculdade de Medicina da UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil.

d Institute of Childhood Cancer. Scientific research. Rua São Manoel, 850. Porto Alegre, RS, Brazil.

Corresponding author: Julie Francine Cerutti Santos. E-mail: juliefcerutti@gmail.com. Institute of Childhood Cancer - Rua São Manoel, 850. 90620-110

SUMMARY

The conduction of a clinical study should be according to good clinical practice, however, there may be limitations that may affect the quality of data collection. This study evaluated the experience of two consecutive clinical trials conducted by the investigator / sponsor regarding the quality of the data in different collection models. **Objectives:** To evaluate and compare the quality of clinical data in completeness (percentage of complete data) of two clinical trials in patients with Ewing's sarcoma (SE) of the Latin American group. **Materials and methods:** The seven clinical records considered most relevant by the investigator at different phases of the clinical trial (baseline, pre-chemotherapy, chemotherapy, post-chemotherapy evaluation (induction and consolidation), radiotherapy and primary tumor surgery) were selected for analysis and comparison as percentage of completeness in the 2 studies. In addition, the same variables were analyzed at three different times in the same Ewing 2 clinical trial (years of 2013, 2014 and 2016) after intervention (training and improvements in the collection system). Data were categorized into 100% and $\leq 99.9\%$ completeness for comparative analyzes. **Results:** Ewing 1 completeness data were higher compared to Ewing 2 in four of the seven tokens analyzed ($p < 0.001$). The evolution of the completeness rate in the electronic collection system presented positive results after intervention ($p < 0.001$). **Conclusion:** The completeness of the clinical data was different in the 2 studies. Training and optimization in the electronic collection system helped to improve the process of conducting the clinical trial Ewing 2 regarding the completeness of the data.

Key words: Ewing's sarcoma, clinical research protocol, data collection, clinical data quality, completeness.

INTRODUCTION

Pediatric cancer is a non-communicable chronic disease and represents an important collective health problem¹. Child and adolescent cancers are considered rare when compared to adult neoplasms, corresponding to approximately 3% of all malignant tumors in Brazil according to the Population Base Cancer Registry - RCBP^{2,3}. The three most frequent neoplasms in children and adolescents are leukemias, central nervous system (CNS) tumors and lymphomas⁴.

The few studies within the area of pediatric oncology in our country have motivated Brazilian researchers to organize themselves into cooperative groups to understand certain neoplasms. This joint effort has been conducted with the intention of standardizing cancer treatment for this population, joining specialized centers, compiling clinical and epidemiological data among the various regions of the country. The purpose of this process is to improve the quality of life and survival of this select group. Currently, the Brazilian Society of Pediatric Oncology (SOBOPE) gathers and supports 17 cooperative groups in several neoplasms.

The first cooperative study on Ewing's sarcoma was characterized by the management data in retrospective collection of information by the principal investigator of each institution or by someone delegated. This information was recorded on the clinical records and sent via fax or e-mail to the coordinating center and consequently, upon receipt the group performed the analyzes of the data. The ethical experience of this study showed that institutions have a good structure to assist patients, but there is a need to improve the team structure to conduct controlled clinical studies, mainly in the regulatory and legal process⁵.

The second MS protocol was attended by a larger number of hospitals and inclusion of other countries, presented a proposal for different data management in which a comprehensive support structure was established in conducting the study. Data collection was performed

through an online data platform called Share Point - Microsoft, formatted and customized to the study by the internal IT team.

Studies of the researcher's own initiative have traditionally had no financial subsidy for their conduct, unlike that observed with studies in the pharmaceutical industry. In this sense, the cooperative studies face some limitations, since in general the members of the assistance teams have limited availability of time and resources, and can compromise the quality of the data.

The quality of information is seen with a multifaceted concept in the literature, but there is no clear definition on the subject. An information with quality is that apt or convenient to use, in terms of user need⁶. Data quality is described in nine possible dimensions: Accessibility, Methodological clarity, Coverage, Completeness, Reliability, Consistency, Non-duplicity, Opportunity and Accessibility^{7,8}. The present study aimed to evaluate and compare the quality of clinical data (completeness) of two cooperative clinical trials for the treatment of patients with Ewing's sarcoma.

MATERIALS AND METHODS

This is an observational, cross-sectional and retrospective study carried out at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and at the Instituto de Câncer Infantil (ICI). The research was approved by the Research Ethics Committee of the institution under number 15.0656 in jan.2017. The researchers requested exemption from the Informed Consent Term (TCLE) and Term of Assent (TA), since only the clinical records of the clinical trials previously approved by the CEP were accessed / revised. To support the confidentiality of the data collected, the researchers involved signed a term of commitment for data use.

There are no known risks to this research, except those related to the possible breach of confidentiality. However, the researchers committed to ensuring the

confidentiality of the data collected and published. As for the benefits of this research, we can say that there is no direct benefit to the participants, since they have already undergone clinical treatment. However, future research participants will benefit, therefore, continuing education in the process of conducting clinical studies provides for the improvement in the quality of the information collected and consequently, more attention to patients in real time with a more complete completion possible will have repercussions on reliable results and secure.

The sample involved the evaluation of seven clinical files from all the research participants of the clinical trial Ewing 1 (E1) and Ewing 2 (E2), with 187 and 294 participants counted respectively.

The datasheets selected for analysis were E1: baseline, pre-chemotherapy evaluation, chemotherapy (cycle 1 to cycle 16), post-week assessment 3, post-9 week assessment, primary tumor radiotherapy and primary tumor surgery, and for E2: baseline, evaluation chemotherapy, chemotherapy (cycle 1 to cycle 14), post-induction evaluation, post-consolidation evaluation, primary tumor radiotherapy and primary tumor surgery. Total 22 clinical files of the clinical trial E1 and 20 for E2. These tokens were selected because they are the most frequent and most important in both clinical trials representing the entire context of the treatment of the research participants.

STATISTICAL ANALYZES

The data collected were tabulated in the Excel® 2013 program. For the analyzes, PASW software version 18 (SPSS Inc. Released 2009. PASW Statistics for Windows, Version 18.0, Chicago: SPSS Inc.) was used.

For analyzes of the Completeness Dimension, the categorical variables were represented by absolute and relative frequencies and their respective 95% confidence intervals. The following comparisons were made:

i) Identify the completeness of the Ewing 1 versus Ewing 2 data: the clinical records of both clinical trials of all the research participants were checked, checking the amount of missing data of each participant. The statistical test used for this analysis was Mann Whitney.

ii) Identify the completeness of the data in the Ewing clinical trial 2 - new cases: the new patients included in the clinical trial during this period were compared 3 times (2013, 2014 and 2016) to verify the evolution of completeness. The statistical tests used for this analysis were the Kruskal Wallis and Chi square.

iii) To identify the completeness of the data in the Ewing clinical trial 2 - same cases: 3 moments (2013, 2014 and 2016) were compared in which the same research participant was reviewed in three moments, also called longitudinal analysis, to verify the impact of improvements in the electronic system. The statistical tests used for this analysis were the Friedmann and generalized linear models.

RESULTS

The Ewing 1 clinical trial was attended by 178 research participants from 15 institutions, 14 Brazilian and 1 Uruguayan.

For the Ewing clinical trial 2 294 participants from 31 institutions as of June 2016 were analyzed, 12 of whom were Brazilian and 15 international (Chile, Uruguay and Argentina). These institutions had characteristics different from one another, such as the presence of a research department, human resources for managing and conducting the study, among others.

The overall mean overall completeness of all clinical files analyzed in the two studies was 35% in Ewing 1 and 27% in Ewing 2 (TABLE 1).

The comparison between E1 and E2 in the total completeness dimension (100%) can be visualized in Fig. 1.

Missing data (in Portuguese, absent) is the expression that refers to the absence of information in the clinical record, regardless of the reason. This lack of information may be for a variety of reasons, for example, the care team did not request any study procedure (imaging or laboratory tests / measurements), or did not record the clinical data in the patient's document (patient record) resulting in a lack of information. information on the clinical file. The most frequent missing data were: dates of informed consent, study start, lactate dehydrogenase (DHL) analysis method, creatinine Clearance, pre and post chemotherapy biochemistry exams, DHL results, histopathological response, radiation therapy dosage and toxicities.

Ewing 1 filling errors with prevalence in pre-chemotherapy assessment sheets and post-chemotherapy assessments (post-week 3 and post-week 9) were verified. The variables affected were the site of the target lesion, site of the non-target lesion, size of the target lesions and the non-target lesions and examinations performed. It is understood by the errors found in the records, that they could be solved with orientations / training of the appropriate place for the inclusion of this information in the clinical record.

Figure 2 demonstrated the total completeness (100%) of the data of the clinical files analyzed in relation to the new cases recorded in the Ewing 2 study over three years. The years 2013, 2014 and 2016 were chosen with respectively, 135, 76 and 83 new patients.

We also describe the completeness of the clinical records of the same patients over the study period to verify the impact of the training of the teams involved (Table 2).

Graphically (Fig. 3) shows the impact of clinical data improvements over the analyzed period.

In Ewing 2, we describe the missing data variables found in each clinical record, in which the most frequent were: ethnicity, primary tumor site, date (s), Cl Cr and DHL exams and their upper limit of normality (LSN) toxicities, chemotherapy dosage, radiotherapy after induction and histological response (HUVOS and percentage of necrosis).

DISCUSSIONS

For this research were evaluated the two models of work methodologies, being paper and electronic.

The overall mean overall completeness (100%) of all clinical records was 35% for Ewing 1 and 27% for Ewing 2 ($p < 0.001$). Individually, completeness data from Ewing 1 behaved better on four of the seven tokens compared to Ewing 2 ($p < 0.001$). We found that the methodologies of data collection are different, showing a tendency to behave better when analyzing the completeness of clinical data in E1, when compared to E2. A low percentage of missing data was shown in the clinical files analyzed, varying greatly according to the clinical record, in both E1 and E2.

This data was in some way contrary to our initial expectation that there would be a greater completeness of the data of the electronic system. Some considerations are important so that we can try to understand the reason for the differences found.

We emphasize that in the first study we had a post-term period of treatment greater than the second, therefore with more time to follow the data in the clinical records, consequently, more time for information adjustments.

In the paper system it was not possible to modify nor to implement strategies since the study was closed, but it was the basis for the genesis of the second study.

Consideration should be given to the possible biases of the two studies, such as the number of participating centers, the number of countries involved, training performed, human resources turnover in the area, the team's decision not to carry out protocol recommendations, influencing the process conduction of the research and data collection.

In general, we verified that there was a significant increase in the total completeness of the information in the clinical files analyzed in Ewing 2, stating that the interventions performed in the electronic system, added to the trainings with the teams were successful, however, as there is a high turnover of the communication team must be present on an ongoing and frequent basis.

The data management process in this study involved some actions performed in the system, where they are mentioned below: 1. Training with team and recycling, 2. Block access to records, 3. Coding of variables, 4. Monitoring and auditing visits, 5. Improvements in layout, 6. News feed and 7. Patient timeline.

The high turnover of professionals involved leads to the need for more training. Constant contact with the treatment center (principal investigator and research team) was carried out in person and at a distance through the news feed (internal communications strategy in the system), e-mails and Skype.

This strategy created a close relationship between the teams, providing, besides the updated data, the discussion of the clinical cases of the study. With this, we verified that the strategy of "exhaustive" collection in filling out the clinical records was excellent for the quality and quantity of clinical data. While the tokens were not filled, they did not close the requests.

Through consistency (regular checking of data entered in the system), it is verified that the information is corrected with the treatment center. This action started from several questions from the statistical team in which they raised the issue of inconsistencies in the

data. Then, in addition to the established strategies, a communication system was created within the system to request the inconsistencies in real time.

A workflow was created in which, after the clinical record was inserted in the system, the block occurred in the reissue of the same, making impossible modifications without the coordinating center had knowledge. The creation of variable codes was also an action that improved the understanding and obtained the standardization of information that did not contain real values.

An electronic program can be designed to reject impossible combinations such as a cancer can not be diagnosed before the date of birth of a patient, or a man can not have ovarian cancer, among others. Electronic systems are used with varying degrees of editing complexity, which may occur at the input of data or a posteriori⁹.

An important issue was the lack of completion of some clinical files leading to an evaluation bias. The research team or the principal investigator had not entered the system, making a complete evaluation impossible in the first years of analysis of the cases recruited for the study. Therefore, a patient's timeline was created in which, in the system itself, the type of missing clinical record is inserted into the system.

Due to the large number of centers participating in this study, it was necessary to select some centers to perform the clinical monitoring, and, firstly, were chosen the centers in which they did not have a research assistant, followed by those who had a local research team and thirdly to centers that had research assistants funded by the sponsor. These monitoring added to the training and training were resumed in the second half of 2015.

Beginning in 2015, constant audits were performed on the clinical data in order to better understand the lack of records in the system, quality and information, and numerous inconsistencies. These audits provided a review of the data in the electronic platform of

the Ewing 2 trial (in which it maintains open recruitment), allowing an increase in the completeness of the data and we were able to reduce the number of clinical files absent in the system.

There was an increase in the number of monitors throughout the Ewing 2 study. In 2015 there were 10 clinical monitors in the mixed model and 10 training sessions in person or in locu. As early as 2016, 16 monitoring and 8 training sessions were carried out, and this number increased to 2017, totaling 36 monitoring and 23 training sessions.

Due to the turnover of human resources in the new teams and centers entering the study, we confirmed that the number of training and visits was not sufficient for the type of study in question. The lack of continuity in training is important to be taken into account due to the forgetfulness of the users⁷.

Even given the difficulties encountered in conducting research and data collection, the results were promising through the effort and involvement of each research member. Therefore, constant training is part of the context of clinical research and should be explored routinely, and for this, there is a need for research funding of the investigator.

Conflict of interest

No conflict.

REFERENCES

1. Brasil. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer. **Câncer na criança e no adolescente no Brasil**: dados dos registros de base populacional e de mortalidade (internet). Rio de Janeiro: INCA; 2008 (citado 2010 abr 1). Disponível em http://www.inca.gov.br/tumores_infantis/pdf/livro_tumores_infantis_0904.pdf.
2. Brasil. Ministério da Saúde, **Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância**. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2015.
3. PARKIN DM, KRAMÁVOVÁ E, DRAPER GJ, MASUYER E. **Internation Incidence of Childhood Cancer**. Lyon: Internacional Agency for Research on Cancer – IARC, 1988.

4. KAATSCH P. **Epidemiology of childhood cancer**. Cancer Treat Rev. 2010 Jun;36(4):277-85. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.02.003. Epub 2010 Mar 15. Review. PMID:20231056.
5. GAMBOA MML, GREGIANIN LJ. **Aspectos éticos e normativos de um estudo clínico multicêntrico de oncologia pediátrica**. Revista Bioética, 2013; 21 (1): 126-35.
6. PAIM I, NEHMY RMQ, GUIMARÃES C. **Problematizações do conceito de “qualidade” da informação**. Perspectivas em Ciências da Informação 1996; 1:113-22.
7. ARRIBAS C, CASADO J, MARTINÉZ A. **Gestión orientada a assegurar la calidad de los datos em los Institutos Nacionales de Estadística**. Santiago: Comisión Económica para América Latina y el Caribe; 2003. 14p. Segunda reunión de la Conferencia Estadística de las Americas de la Comisión Económica para América Latina y Caribe.
8. LIMA C, SCHRAMM J, COELI C, et al.: **Revisão das dimensões de qualidade dos dados e métodos aplicados na avaliação dos sistemas de informação em saúde**. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 25(10):2095-2109, out, 2009.
9. FERLAY J, BRUKHARD C, WHELAN S, PARKIN DM. **Check and conversion programs for cancer registries**. International agency for research on cancer world health organization international association of cancer registries, IARC technical report no. 42, 2005. p. 5.

TABLE 1 Comparison of completeness of data between the clinical trials Ewing 1 and Ewing 2.

CRF's	Completeness of data	Ewing 1		Ewing 2		p
		n	% [IC95%]	n	% [IC95%]	
Baseline	≤99,9%	18	10,1 [5,7; 14,5]	31	10,5 [7; 14,1]	>0,999
	100%	160	89,9 [85,5; 94,3]	263	89,5 [85,9; 93]	
Pre-QT evaluation	≤99,9%	157	88,2 [83,5; 92,9]	253	86,1 [82,1; 90]	0,597
	100%	21	11,8 [7,1; 16,5]	41	13,9 [10; 17,9]	
Chemotherapies (Cycles) **	≤99,9%	1584	71,3 [69,4; 73,2]	2529	76,9 [75,4; 78,3]	<0,001*
	100%	638	28,7 [26,8; 30,6]	761	23,1 [21,7; 24,6]	
Post-induction evaluation	≤99,9%	101	60,1 [52,7; 67,5]	134	100 [100; 100]	<0,001*
	100%	67	39,9 [32,5; 47,3]	0	0 [0; 0]	
Post-consolidation evaluation	≤99,9%	94	57,7 [50,1; 65,3]	76	100 [100; 100]	<0,001*
	100%	69	42,3 [34,7; 49,9]	0	0 [0; 0]	
Radiotherapy	≤99,9%	25	35,2 [24,1; 46,3]	48	38,4 [29,9; 46,9]	0,77
	100%	46	64,8 [53,7; 75,9]	77	61,6 [53,1; 70,1]	
Surgery	≤99,9%	27	23,5 [15,7; 31,2]	136	100 [100; 100]	<0,001*
	100%	88	76,5 [68,8; 84,3]	0	0 [0; 0]	
Total	<99,9%	2006	64,8 [63,1; 66,5]	3207	73,7 [72,4; 75,0]	<0,001*
	100%	1089	35,2 [33,5; 36,9]	1142	26,3 [25,0; 27,6]	

* The statistical test used in this analysis was Mann Whitney and was statistically significant. ** All cycles of chemotherapy were evaluated together to better represent the results.

TABLE 2 Distribution of total completeness (100%) of clinical data - Ewing 2 (same patient).

CRF's	2013		2014		2016		p
	n	% [IC95%]	n	% [IC95%]	n	% [IC95%]	
Baseline	16/135	12 [7; 18]	73/135	54 [46; 62]	118/135	87 [81; 92]	<0,001*
Pre-QT evaluation	5/135	4 [2; 9]	5/135	4 [2; 9]	17/135	13 [8; 19]	0,006*
Chemotherapies**	81/530	15,3 [12,2; 18,3]	386/1261	30,6 [28,1; 33,2]	411/1667	24,7 [22,6; 26,7]	<0,001*
Radiotherapy	1/42	2 [0; 10]	16/42	37 [27; 48]	23/42	53 [41; 64]	<0,001*
Surgery	0/50	0 [0;0]	0/50	0 [0;0]	0/50	0 [0;0]	-

*Statistically significant, ** The number of chemotherapy cycles varied according to the inclusion of new cycles in the system. QT: quimioterapia.

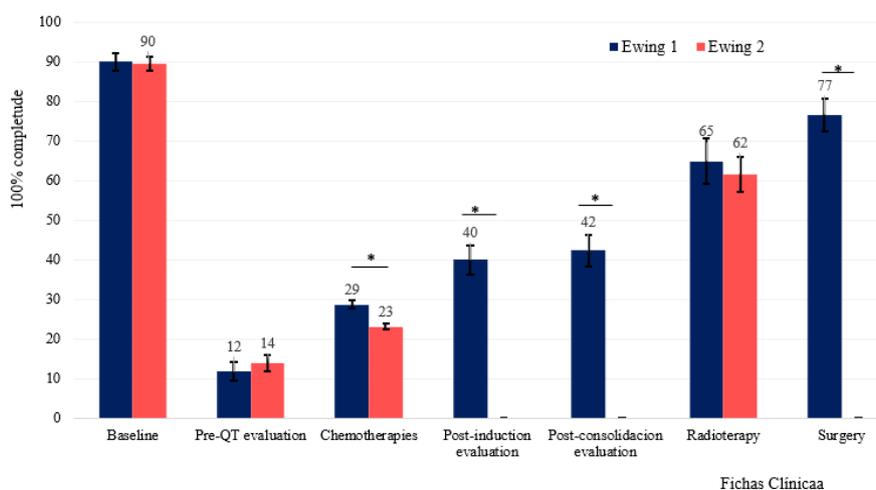


Figure 1 Comparison of 100% completeness between the clinical files selected from the Ewing 1 and Ewing 2 clinical trials. The statistical test used was Mann Whitney.

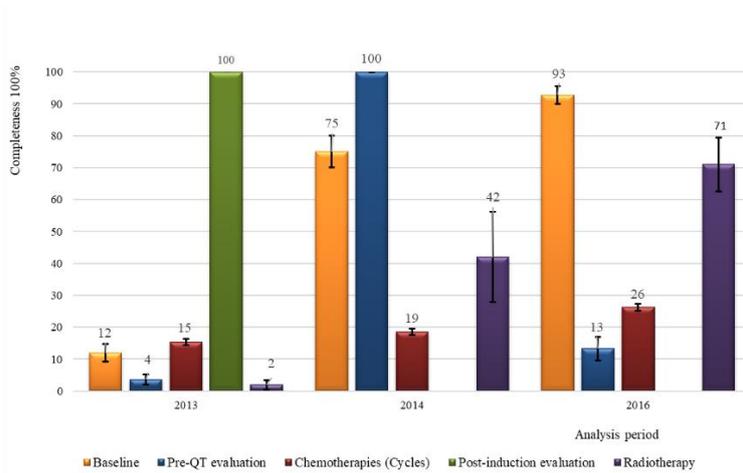


Figure 2 Distribution of 100% completeness frequency between the clinical charts selected from the Ewing 2 clinical trial, in the three-year analysis of 2013, 2014 and 2016. The statistical tests used were Kruskal Wallis and Chi-square ($p < 0.001$).

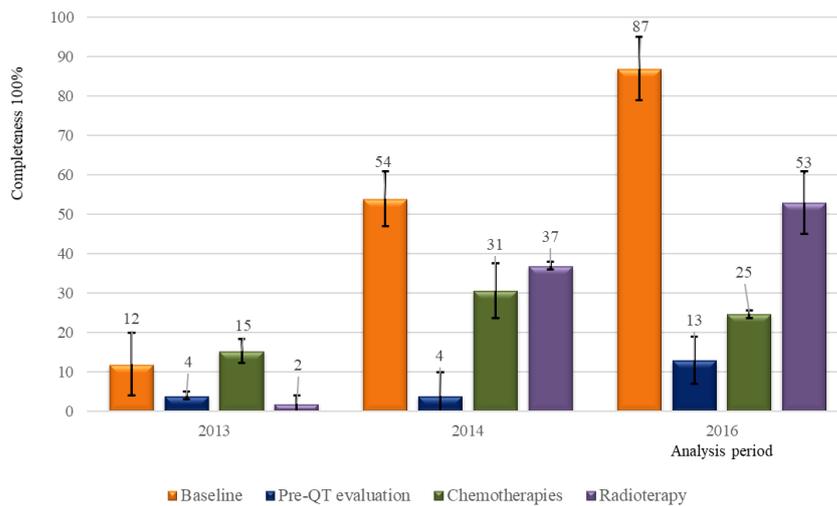


Figure 3 Distribution of 100% completeness frequency between the clinical files selected from the Ewing 2 clinical trial, in three moments, 2013, 2014 and 2016, of the same participants. The statistical tests used were Friedmann and generalized linear models ($p < 0.001$).

10. PERSPECTIVAS

Mediante a realização desta pesquisa a experiência ofertada ao grupo de pesquisadores em sarcoma de Ewing foi muito promissor. Os frutos gerados das inúmeras situações encontradas que precisaram ser ajustadas conforme a realidade e necessidade de cada equipe e de cada instituição participante foi imensamente enriquecedora.

Entendemos que há a necessidade de aprimorar os conhecimentos e a efetiva busca pela evolução no processo de realização de pesquisas clínicas em grupos cooperativos, não apenas no aumento da adesão de centros participantes, como também ao grupo de novos médicos recém formados, na qual concluem a formação de base sem conhecimentos na condução de pesquisas clínicas, inserindo, com isso, maior participação na condução da pesquisa, mais publicações, mais conhecimento sobre a população pediátrica brasileira. E por fim, termos um panorama epidemiológico da nossa tão diversificada população brasileira.

Este estudo contribuiu para avaliar como fomos enquanto grupo de pesquisadores, onde estamos com a pesquisa clínica na oncologia pediátrica e onde e como chegar aos futuros pacientes que terão essa doença.

Dado que a oncologia pediátrica é um nicho pequeno quanto às incidências e prevalências do câncer, os resultados das pesquisas nesta população poderão nos proporcionar melhores tratamentos e aumento na sobrevida dos nossos pacientes.

11. ANEXO I - STROBE Statement

	Item No	Recommendation	Nº pág
Título e resumo	1	Indique o desenho do estudo no título ou no resumo, com termo comumente utilizado Disponibilize no resumo um sumário informativo e equilibrado do que foi feito e do que foi encontrado	1
Introdução			13
Contexto e Justificativa	2	Detalhe o referencial teórico e as razões para executar a pesquisa.	25
Objetivos	3	Descreva os objetivos específicos, incluindo quaisquer hipóteses pré-existentes.	26
Métodos			27
Desenho do estudo	4	Apresente, no início do artigo, os elementos-chave relativos ao desenho do estudo.	27
Contexto	5	Descreva o contexto, locais e datas relevantes, incluindo os períodos de recrutamento, exposição, acompanhamento (follow-up) e coleta de dados.	27
Participantes	6	Estudo Seccional: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e os métodos de seleção dos participantes.	27
Variáveis	7	Defina claramente todos os desfechos, exposições, preditores, confundidores em potencial e modificadores de efeito. Quando necessário, apresente os critérios diagnósticos.	NA
Fontes de dados /mensuração	8*	Para cada variável de interesse, forneça a fonte dos dados e os detalhes dos métodos utilizados na avaliação (mensuração). Quando existir mais de um grupo, descreva a comparabilidade dos métodos de avaliação.	32
Viés	9	Especifique todas as medidas adotadas para evitar potenciais fontes de viés.	NA
Tamanho do estudo	10	Explique como se determinou o tamanho amostral.	27
Variáveis quantitativas	11	Explique como foram tratadas as variáveis quantitativas na análise. Se aplicável,	32

		descreva as categorizações que foram adotadas e porque.	
Métodos estatísticos	12	<p>Descreva todos os métodos estatísticos, incluindo aqueles usados para controle de confundimento.</p> <p>Descreva todos os métodos utilizados para examinar subgrupos e interações.</p> <p>Explique como foram tratados os dados faltantes (“missing data”)</p> <p>Estudos de Coorte: Se aplicável, explique como as perdas de acompanhamento foram tratadas.</p> <p>Estudos de Caso-Controle: Se aplicável, explique como o pareamento dos casos e controles foi tratado.</p> <p>Estudos Seccionais: Se aplicável, descreva os métodos utilizados para considerar a estratégia de amostragem.</p> <p>Descreva qualquer análise de sensibilidade.</p>	32
Outros		Aspectos Éticos/Biossegurança	33
Resultados			35
Participantes	13*	<p>Descreva o número de participantes em cada etapa do estudo (ex: número de participantes potencialmente elegíveis, examinados de acordo com critérios de elegibilidade, elegíveis de fato, incluídos no estudo, que terminaram o acompanhamento e efetivamente analisados)</p> <p>Descreva as razões para as perdas em cada etapa.</p> <p>Avalie a pertinência de apresentar um diagrama de fluxo</p>	27
Dados descritivos	14*	Descreva as características dos participantes (ex: demográficas, clínicas e sociais) e as informações sobre exposições e confundidores em potencial.	35

		<p>Indique o número de participantes com dados faltantes para cada variável de interesse.</p> <p>Estudos de Coorte: Apresente o período de acompanhamento (ex: média e tempo total)</p>	
Desfecho	15*	<p>Estudos Seccionais: Descreva o número de eventos-desfecho ou apresente as medidas-resumo.</p>	NA
Resultados principais	16	<p>Descreva as estimativas não ajustadas e, se aplicável, as estimativas ajustadas por variáveis confundidoras, assim como sua precisão (ex: intervalos de confiança). Deixe claro quais foram os confundidores utilizados no ajuste e porque foram incluídos.</p> <p>Quando variáveis contínuas forem categorizadas, informe os pontos de corte utilizados.</p> <p>Se pertinente, considere transformar as estimativas de risco relativo em termos de risco absoluto, para um período de tempo relevante.</p>	36
Outras análises	17	<p>Descreva outras análises que tenham sido realizadas. Ex: análises de subgrupos, interação, sensibilidade.</p>	
Discussão			
Resultados principais	18	<p>Resuma os principais achados relacionando-os aos objetivos do estudo.</p>	35
Limitações	19	<p>Apresente as limitações do estudo, levando em consideração fontes potenciais de viés ou imprecisão. Discuta a magnitude e direção de vieses em potencial.</p>	NA
Interpretação	20	<p>Apresente uma interpretação cautelosa dos resultados, considerando os objetivos, as limitações, a multiplicidade das análises, os resultados de estudos semelhantes e outras evidências relevantes.</p>	62

Generalização	21	Discuta a generalização (validade externa) dos resultados.	74
Outras Informações			
Financiamento	22	Especificar que a fonte de financiamento do estudo e o papel dos financiadores. Se aplicável, apresente tais informações para o estudo original no qual o artigo é baseado.	34

*Give information separately for exposed and unexposed groups.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.

Nº do paciente
 Baseline

SINAIS E SINTOMAS RELACIONADOS AO TUMOR

Sintomas relacionados ao Tumor.....Com Sintomas = 1 [sintbas]
 Sem Sintomas = 2

Sinal ou sintoma	Intensidade (CTC)	Duração (dias)
Dor	0 = ausente 1 = Leve 2 = Moderada <input type="text"/> 3 = Severa [sintdor]	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> [sintdor]
Febre	0 = ausente 1 = 38,0 – 39,0 °C 2 = 39,1 – 40,0°C 3 = >40,0°C por < 24h 4 = >40,0 °C por >24h [sintfeb]	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> [sintfeb]
Perda de peso	0 = < 5 % 1 = 5 - <10% 2 = 10 - <20% 3 = ≥ 20% [sintpes]	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> [sintpes]
Outro _____	<input type="text"/> [sintouc1]	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> [sintou1]
Outro _____	<input type="text"/> [sintouc2]	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> [sintou2]

3. Anormalidades clínicas não oncológicas
 O paciente apresenta alguma anormalidade clínica não oncológica relevante?
 Não = 0 [anormal]
 Sim = 1
 se sim, comente a anormalidade: _____ [anorcom]

Nº do paciente
Baseline

INVESTIGAÇÃO PRÉ-TRATAMENTO DAS LESÕES (RECIST #)

1. Lesões Alvo ao diagnóstico
Foram realizadas as medidas das lesões alvo?.....Não = 0 [lalvo00]
.....Sim = 1
.....se sim, completar o quadro abaixo:

Lesão nº	*Local	** Exame	Data da avaliação	Medida das maiores dimensões da lesão (cm)
1	<input type="text"/> [lalvo001]	<input type="text"/> [exial001]	<input type="text"/> [data001]	<input type="text"/> [mia1001]
2	<input type="text"/> [lalvo002]	<input type="text"/> [exial002]	<input type="text"/> [data002]	<input type="text"/> [mia1002]
3	<input type="text"/> [lalvo003]	<input type="text"/> [exial003]	<input type="text"/> [data003]	<input type="text"/> [mia1003]
4	<input type="text"/> [lalvo004]	<input type="text"/> [exial004]	<input type="text"/> [data004]	<input type="text"/> [mia1004]
5	<input type="text"/> [lalvo005]	<input type="text"/> [exial005]	<input type="text"/> [data005]	<input type="text"/> [mia1005]
Soma dos diâmetros das lesões acima descritas				<input type="text"/> [mia00tt]

2. Lesões Não-Alvo ao diagnóstico
Foram identificadas lesões não-alvo?.....Não = 0 [lnalvo00]
.....Sim = 1
..... se sim, completar o quadro abaixo:

Lesão não alvo nº	* Local	** Exame	Data da avaliação	Avaliação
1	<input type="text"/> [lnalv001]	<input type="text"/> [exna001]	<input type="text"/> [datna001]	<input type="checkbox"/> 1. Presente <input type="checkbox"/> 2. Ausente [ava001]
2	<input type="text"/> [lnalv002]	<input type="text"/> [exna002]	<input type="text"/> [datna002]	<input type="checkbox"/> 1. Presente <input type="checkbox"/> 2. Ausente [ava002]
3	<input type="text"/> [lnalv003]	<input type="text"/> [exna003]	<input type="text"/> [datna003]	<input type="checkbox"/> 1. Presente <input type="checkbox"/> 2. Ausente [ava003]
4	<input type="text"/> [lnalv004]	<input type="text"/> [exna004]	<input type="text"/> [datna004]	<input type="checkbox"/> 1. Presente <input type="checkbox"/> 2. Ausente [ava004]

* ver lista de códigos na tabela 1 (ver pg. 2 da ficha clínica) 1 = Rx 4 = Cintilografia óssea
2 = TC 5 = Exame físico
3 = RNM 6 = Outro

RECIST Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – dúvidas consulte pg. 43, item 13. do Protocolo

Lesão-alvo: qualquer lesão maior ou igual a 2cm quando medida por Tc convencional ou qualquer lesão maior ou igual a 1cm quando medida por Tc helicoidal. Lesões menores serão consideradas não-alvo. Outros exemplos de lesão não-alvo: derrame pleural, derrame pericárdico e metástases ósseas

Nº do paciente
Baseline

HISTOPATOLOGIA

1. Histopatologia

Instituição onde foi realizada a análise do tumor / biópsia: [instbx]
 Nome do patologista [patobx]
 Data da Cirurgia inicial ou Biópsia: [datebx]
 Tipo de Cirurgia inicial ou Biópsia: biópsia incisional = 1 [tipobx]
 biópsia por agulha = 2
 remoção completa do tumor = 3
 remoção parcial do tumor = 4
 Biópsia de Linfonodo: não = 0 [bxifn]
 sim = 1

2. Patologia

Resultado: biópsia ou cirurgia inicial

..... Sarcoma de Ewing ósseo = 1 [anatpat]
 PNET = 2
 PNET na transição tóraco-vertebral (Askin) = 3
 Outro tipo: = 4 [outtipo]
 Confirmado por imunohistoquímica? Não = 0 [imunohis]
 Sim = 1

3. Banco de tumor

Foi armazenado algum material biológico em banco de tumor? Não = 0 Sim = 1
 tumor primário [bantupn]
 lesão metastática [bantumet]
 medula óssea [bantumo]
 sangue periférico [bantusp]
 se Sim, onde foi armazenado?

Nº do paciente
Baseline

EXAME FÍSICO

1. Exame Físico (até 14 dias da inclusão do paciente)

Data: [dateaf]
 Peso do paciente kg [peso]
 Altura do paciente cm [altura]
 Superfície corporal m² [supcorp]

2. Performance status (ver tabela 2)

..... Método Lansky = 1 [perfmel]
 Karnofsky = 2
 Índice % [perform]

Tabela 2. Performance status

ÍNDICE (%)	LANSKY (MENORES DE 16 ANOS)	KARNOFSKY (MAIORES DE 16 ANOS)
100	Ativo - Normal	Normal
90	Restrições mínimas em atividades físicas extenuantes	Atividade normal; pequenos sinais ou sintomas da doença
80	Ativo, cansando-se com facilidade	Atividade normal com esforço; alguns sinais/sintomas da doença
70	A maior parte do tempo restrito, com poucas brincadeiras ativas	Toma conta de si próprio. Está inabilitado para levar uma atividade normal ou trabalhar
60	Consegue caminhar. Envolve-se pouco com brincadeiras ativas. Mantém-se ocupados com atividades tranquilas.	Requer assistência ocasional, mas está habilitado para tomar conta do que precisa e freqüentes cuidados médicos.
50	Consegue se vestir, mas passa a maior parte do dia na cama. Não brinca ativamente. Capacidade para envolver-se em brincadeiras e atividades passivas	Requer considerável assistência e freqüentes cuidados médicos.
40	Mayor parte do tempo na cama. Participa de atividades passivas	Incapacitado, necessita de cuidados e assistência especiais
30	Acamado. Necessita de assistência mesmo em brincadeiras passivas	Incapacidade severa, hospitalização está indicada, mas a morte não está iminente
20	Mayor parte do tempo dormindo.	Muito doente, necessitando de hospitalização, necessita de cuidados de suporte
10	Não brinca e não sai da cama	Moribundo
0	Não responsivo	Morte

Nº do paciente
Baseline

EXAMES LABORATORIAIS PRÉ-QUIMIOTERAPIA (1º CICLO)

1. HemogramaData [datahg]
 Hematócrito (%)..... [exht]
 Hemoglobina (g/dl)..... [exhb]
 Leucócitos (x10³/mm³)..... [exleu]
 Neutrófilos (x10³/mm³)..... [exneutr]
 Plaquetas (x10³/mm³)..... [explaq]

2. BioquímicaData [databq]

Teste	Unidade	Valor	Teste	Unidade	Valor
Uréia	mg/dl	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> [exur]	TGO	U/l	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> [extgo]
Creatinina	µmol/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> [excr]	TGP	U/l	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> [extgp]
Filtração Glomerular	ml/min/1,73m ²	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> [exfg]	F Alcalina	U/l	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> [exfa]
Filtração Glomerular (método)	DCE = 1 Cr EDTA = 2	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> [exfgme]	Bilir.total	µmol/L	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> [exbb]
DHL	U/l	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> [exldh] Limite superior da normalidade do laboratório = <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> [exlmsup]			

Esta ficha foi preenchida por: _____
 Ass: _____ Data: ____ / ____ / ____

Nº do paciente
Semana 00, ciclo 01

**QUIMIOTERAPIA ICE
 SEMANA 00, CICLO 01 (Baixo ou Alto Risco)**

Peso do paciente kg [peso00]
 Altura do paciente cm [altura00]
 Superfície corporal m² [so00]
 Paciente realizou esta QT..... internado = 1 [qt00loca]
 ambulatório = 2
 redução de dose?..... Não = 0 [qt00red]
 Sim = 1
 Uso de G-CSF / GM-CSF?..... Não = 0 [qt00csf]
 Sim = 1
 se sim, data início [dtcfs00i]
 e data término [dtcfs00f]

D1

Data [qt00d1]
 Dose administrada (mg) _____
 Ifosfamida [ifo00d1]
 Carboplatina..... [carb00d1]
 Etoposide..... [eto00d1]

D2

Data [qt00d2]
 Dose administrada (mg) _____
 Ifosfamida [ifo00d2]
 Etoposide..... [eto00d2]

D3

Data [qt00d3]
 Dose administrada (mg) _____
 Ifosfamida [ifo00d3]
 Etoposide..... [eto00d3]

Nº do paciente
 Semana 00, ciclo 01

TOXICIDADE PÓS-QUIMIOTERAPIA SEMANA 00, CICLO 01

1. Toxicidades hematológicas

	Valor Encontrado	Nº de transfusões recebidas
Menor contagem de hemoglobina (g/dl)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> [hb00]	<input type="text"/> <input type="text"/> [ntrch00]
Menor contagem de leucócitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> [eu00]	-
Menor contagem de neutrófilos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> [neu00]	-
Menor contagem de plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> [plq00]	<input type="text"/> <input type="text"/> [ntrpiq00]
OUTROS: [outros00]	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> [ouh00]	<input type="text"/> <input type="text"/> [ntrouh00]

2. Toxicidades não-hematológicas

Toxicidade	Grau CTC (0 – 4)
FEBRE Tax máx.	0 = ausente 1 = 38,0 – 39,0 °C 2 = 39,1 – 40,0 °C 3 = > 40,0 °C por < 24h 4 = > 40,0 °C por > 24h <input type="text"/> [feb00ctc]
FADIGA	0 = ausente 1 = Leve 2 = Moderada 3 = Severa 4 = Intensa <input type="text"/> [fad00ctc]
PERDA DE PESO	0 = < 5% 1 = 5 – 10% 2 = 10 – 20% 3 = ≥ 20% <input type="text"/> [pes00ctc]
ALOPÉCIA	0 = ausente 1 = Mínima 2 = Importante <input type="text"/> [alo00ctc]

Nº do paciente
 Semana 00, ciclo 01

	Grau CTC (0 – 4)
HEPÁTICA Bilirrubinas	0 = ausente 1 = até 1,5 x acima do limite superior da normalidade 2 = entre 1,5 x e 3,0 x o limite superior da normalidade 3 = entre 3,0 x e 10,0 x o limite superior da normalidade 4 = acima de 10,0 x o limite superior da normalidade <input type="text"/> [tb00ctc]
HEPÁTICA Transaminases (TGO e/ou TGP)	0 = ausente 1 = até 2,5 x acima do limite superior da normalidade 2 = entre 2,5 x e 5,0 x o limite superior da normalidade 3 = entre 5,0 x e 20,0 x o limite superior da normalidade 4 = acima de 20,0 x o limite superior da normalidade <input type="text"/> [tg00ctc]
RENAL Creatinina (considerar os níveis de acordo com a idade)	0 = ausente 1 = até 1,5 x acima do limite superior da normalidade 2 = entre 1,5 x e 3,0 x o limite superior da normalidade 3 = entre 3,0 x e 6,0 x o limite superior da normalidade 4 = acima de 6,0 x o limite superior da normalidade <input type="text"/> [ren00ctc]
ANOREXIA	0 = ausente 1 = Perda de apetite 2 = Diminuição significativa de aceitação dieta 3 = Requer suporte EV 4 = Requer SNE ou NPT <input type="text"/> [anx00ctc]
CONSTIPAÇÃO	0 = ausente 1 = Requer modificação dieta 2 = Requer uso de laxantes 3 = Requer enema 4 = Megacólon <input type="text"/> [con00ctc]
DIARRÉIA	0 = ausente 1 = < 4 episódios/24h 2 = 4 – 6 episódios/24h 3 = > 7 episódios/24h 4 = Requer cuidados intensivos <input type="text"/> [dia00ctc]
MUCOSITE	0 = ausente 1 = Eritema oral, sem dor 2 = Lesões ou eritema, possível alimentar-se 3 = Requer hidratação EV 4 = Ulceração severa, requer NPT ou SNE <input type="text"/> [muc00ctc]
NÁUSEAS	0 = ausente 1 = Consegue alimentar-se 2 = Aceitação dieta diminuída 3 = Requer suporte EV <input type="text"/> [nau00ctc]
VÔMITOS	0 = ausente 1 = 1 episódio/24h 2 = 2–5 episódios/24h 3 = ≥ 6 episódios/24h 4 = Requer NPT <input type="text"/> [vom00ctc]

Nº do paciente
 Semana 00, ciclo 01

Grau CTC (0 – 4)	
INFECÇÃO SEM NEUTROPENIA	0 = ausente 1 = leve, sem tto ativo 2 = moderada, localizada, tto oral 3 = severa, sistêmica, tto com ATB EV ou antifúngico ou hospitalização 4 = sepse <input type="text"/> [1in00cto]
INFECÇÃO COM NEUTROPENIA	0 = ausente 3 = presente 4 = sepse <input type="text"/> [inf00cto]
OUTROS:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> [1on00cto]
OUTROS:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> [2on00cto]

Esta ficha foi preenchida por: _____
 Ass: _____ Data: ____ / ____ / _____

Nº do paciente
 Semana 09, ciclo 04 - Recist

AVALIAÇÃO CLÍNICA DA RESPOSTA A TERAPIA APÓS A QT DA SEMANA 09

A avaliação clínica da resposta deve ser realizada após a QT da semana 09 (após o 4º. Ciclo)

Data da avaliação [datav09]

Avaliação dos sintomas relacionados ao tumor:

..... O tumor não determinava sintomas ao diagnóstico..... = 0 [sintps09]
 Desaparecimento completo dos sintomas = 1
 Desaparecimento incompleto dos sintomas = 2
 Sintomas estáveis..... = 3
 Progressão dos sintomas = 4

Nível da DHL..... U/l [vldhpc09]
 normal = 1 [ldhps09]
acima do limite de normalidade = 2

Limite superior da normalidade da DHL no laboratório..... U/l [vldhps09]

Qual o grupo de risco que esse paciente foi incluído, conforme os critérios do protocolo?

..... Baixo Risco = 1 [grisco]
 Alto Risco = 2

Esta ficha foi preenchida por: _____
 Ass: _____ Data: ____ / ____ / _____

Nº do paciente
Cirurgia

TRATAMENTO CIRÚRGICO TUMOR PRIMÁRIO

Foi realizada cirurgia do tumor primário?.....Não = 0 [cirtupri]
.....Sim = 1

Tratamento cirúrgico do tumor primário e Resposta histopatológica

Data da cirurgia..... [datacir]

Remoção do tumor
..... completa, com margens macroscópicas livres = 1 [ciremtu]
..... incompleta = 2
Tipo de cirurgia
Com reconstrução..... endoprótese = 01 [cirtipo]
..... auto-enxerto = 02
..... alo-enxerto = 03
..... auto + alo-enxerto = 04
Amputação através do osso envolvido = 05
..... desarticulação = 06
..... acima do osso envolvido = 07
"Rotation-plasty" = 08
Cirurgia óssea conservadora, sem reconstrução óssea..... = 09
Tumorectomia de partes moles = 10
Re-biópsia = 11
Outro = 12
Complicações cirúrgicas não = 0 [circomp]
..... sim = 1
se sim, especificar..... [tipcomp]

Histopatologia
Margens amplas = 1 [marghist]
..... marginal = 2
..... intralesional = 3
Resposta histopatológica (Baosi & Picci)..... [resphist]
..... tumor viável visível macroscopicamente, Grupo = 1
..... tumor viável visível apenas microscopicamente, Grupo = 2
..... ausência de tumor viável ao exame microscópico, Grupo = 3
Índice de Necrose..... não = 0 [indnecr1]
..... sim = 1
se sim, especificar..... % [espnecr1]

Esta ficha foi preenchida por: _____
Ass: _____ Data: ____ / ____ / ____

Nº do paciente
Radioterapia

TRATAMENTO RADIOTERÁPICO

Foi realizada radioterapia?.....Não = 0 [rearadio]
Sim = 1
Tratamento radioterápico do tumor primário
 Data.....início da radioterapia [datradin]
 término da radioterapia [datradfi]

Radioterapia emergencial (durante indução) ?.....não = 0 [rademer]
sim = 1
 Radioterapia após a indução ? não = 0 [radio]
sim = 1
 se sim, devido a ressecção marginal = 1 [radmotiv]
 tumor irressecável = 2
 margens histologicamente positivas = 3
doença residual macroscópica = 4
 se outro, especificar = 5 [espmotv]
 QT concomitante ? não = 0 [radoqt]
sim = 1

Dose e fracionamento
 Dose total Gy [radose]
 se boost, especificar a dose total incluindo o boost: Gy [radosb]
 Dose por fração Gy [radfra]

Toxicidade aguda..... não = 0 [radtox]
sim = 1
 Graduação (CTC)
 Pele [radtxp]
 Estomatite..... [radtxes]
 Diarréia [radtxdi]
 Hematúria..... [radtxhe]
 Outra, especificar [ratxotip] [radtxou]

Interrupção da radioterapia
 não = 0 [radinter]
sim = 1
 se sim, favor especificar.....interrupção definitiva = 1 [radintem]
interrupção temporaria = 2
se temporaria, favor especificar o número de dias [radintdi]
 se sim, favor especificar as razões.....toxicidade = 1 [radintrz]
 problemas técnicos = 2
recusa do paciente = 3
outro [radintip] = 4
 Dose aplicada até a interrupção..... Gy [radosin]

Avaliação Pré-QT Indução

ID [][][][]

Exame físico	Data []/[]/[] (dd/mm/aaaa)
	Peso [] kg Altura [] cm Superfície corporal [] m ²

Avaliação						Tempo (dias)
dor	[] não [] Sem Informação [] sim	[] leve [] moderada [] severa	[]	[]	[]	[]
febre	[] não [] Sem Informação [] sim	[] 38 - 39°C [] 39,1 - 40°C [] >40°C	[]	[]	[]	[]
perda de peso	[] não [] Sem Informação [] sim	[] < 5% [] 5 - 10% [] >10%	[]	[]	[]	[]
aumento volume local	[] não [] Sem Informação [] sim	[]	[]	[]	[]	[]

Performance status	Índice []% [] Lansky (< 16 anos) [] Karnofsky (> 16 anos)
---------------------------	--

Citar qual escala

Histologia	Foi coletado amostra para armazenamento [] não [] sim
Biópsia tu.primário	Histologia [] Sarcoma de Ewing [] PNET [] Askin [] Outro(descrever)
	Dt biópsia []/[]/[] (dd/mm/aaaa)
	Tipo biópsia [] agulha [] incisional [] tumorectomia [] Sem Informação
	Lado predominante [] Direito [] Esquerdo [] Linha Média
	Região predominante [] Proximal [] Distal [] Não se Aplica [] Sem Informação

LESÃO ALVO	*Local	**Exames	Data (dd/mm/aa)	Medida da > dimensão (cm)
Exames no.1	[][]	[][]	[][][][][]	[][] . [][]
2	[][]	[][]	[][][][][]	[][] . [][]
3	[][]	[][]	[][][][][]	[][] . [][]
4	[][]	[][]	[][][][][]	[][] . [][]

* ver tabela 1

** 1 Rx, 2 TC, 3 RNM, 4 Cintilo óssea, 5 Ex.físico, 6 outro.

LESÕES NÃO ALVO	[] não [] sim-->	*Local	**Exame	Data (dd/mm/aa)
		lesão no. 1	[][]	[][][][][]
		lesão no. 2	[][]	[][][][][]
		lesão no. 3	[][]	[][][][][]
		lesão no. 4	[][]	[][][][][]

* ver tabela 1

** 1 Rx, 2 TC, 3 RNM, 4 Cintilo óssea, 5 Ex.físico, 6 outro.

Para fins de randomização----> Nas situações em que não foi possível informar o tamanho da lesão primária, informe se a dimensão é superior a 8 cm: [] não [] sim

Exames	
Filtração Glomerular corrigida (ml/min/1,73m ²)	[][][] ml/min/1,73m ²
Ecocardiograma, Fração de Ejeção:	[][] %
LDH	[][][][] U/L
Limite superior da LDH no laboratório.....	[][][][] U/L

Se não realizou o exame, inserir o código 9999

Quimioterapias de Indução

ID [][][][]

ATENÇÃO: os cursos de 1 a 6 devem ser a cada 14 dias ou quando Neutr > 750 e Plq > 75.000 (sem transfusão)

	curso 1	curso 2	curso 3	curso 4	curso 5	curso 6
Data do 1º dia QT	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
Peso (Kg)						
Altura (cm)						
SC (m²)						
Hemograma pré-QT						
Data	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
Hb (g/dL)						
Leuc (x10³/mm³)						
Neut (x10³/mm³)						
Plaq (x10³/mm³)						
Bioquímica pré-QT						
Data	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
Creatinina (mg/dL)						
TGO (U/L)						
TGP (U/L)						
BT (mg/dL)						
Dose QT						
VCR (mg)						
Adria (D1+D2) (mg)						
CTX (mg)						
Ifo (D1+D2+D3) (mg)						
VP (D1+D2+D3) (mg)						
obs. Uso de G-CSF é obrigatório						
Local da QT (marque)	[] ambul [] Intern					
Hemotransfusão (numero de vezes)						
plaquetas						
hemácias						
Toxicidade Hematológica (CTC 3.0)						
anemia	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4
neutropenia	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4
plaquetopenia	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4
Toxicidade Não-hematológica (CTC 3.0)						
Neutropenia + febre	0 3 4	0 3 4	0 3 4	0 3 4	0 3 4	0 3 4
Náuseas	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
Vômitos	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Mucosite	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Diarréia	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Perda de peso	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
Renal (Cr)	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Hepática (BB)	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Hepática (TGO)	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Hepática (TGP)	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Hematuria	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Fanconi	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Convulsão	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Cardíaca	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Outras 1:	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Outras 2:	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Outras 3:	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Outras 4:	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4

TRATAMENTO CIRÚRGICO DO TUMOR PRIMÁRIO

	ID [][][][]
Realizou cirurgia no Tumor Primário	
	Não <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	Sim <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Data	[][][]/[][][]/[][][][][]
<i>Se não realizou cirurgia, inserir o código 09/09/2999</i>	
Ressecção do tumor:	
	completa, com margens livres <input type="checkbox"/>
	incompleta <input type="checkbox"/>
Tipo de cirurgia:	
Com reconstrução	Endoprótese <input type="checkbox"/>
	auto-enxerto <input type="checkbox"/>
	alo-enxerto <input type="checkbox"/>
	auto + alo-enxerto <input type="checkbox"/>
Amputação	através do osso envolvido <input type="checkbox"/>
	Desarticulação <input type="checkbox"/>
	acima do osso envolvido <input type="checkbox"/>
"Rotation-plasty"	<input type="checkbox"/>
Cirurgia óssea conservadora, sem reconstrução óssea	<input type="checkbox"/>
Tumorectomia de partes moles	<input type="checkbox"/>
Re-biópsia	<input type="checkbox"/>
Outro, descrever	<input type="checkbox"/>
Complicações cirúrgicas	
	Não <input type="checkbox"/>
Sim, descrever:	Sim <input type="checkbox"/>
Histopatologia	
Margens	Amplas <input type="checkbox"/>
	Marginal <input type="checkbox"/>
	Intralesional <input type="checkbox"/>
Resposta histopatológica (Bacci & Picci)	
	Tumor viável visível macroscopicamente <input type="checkbox"/>
	Tumor viável visível apenas microscopicamente <input type="checkbox"/>
	Ausência de tumor viável ao exame microscópico <input type="checkbox"/>
Índice de necrose	
Huvos	[] I [] II [] III [] IV [] 99 - sem informação
Índice (%)	[] %

TRATAMENTO RADIOTERÁPICO DO TUMOR PRIMÁRIO

ID | | | |

Realizou radioterapia tumor primário

Não = | 0 |

Sim = | 1 |

Data de início | | | | | | | | | |

Data de término | | | | | | | | | |

Se não realizou cirurgia, inserir o código 09/09/2999

Radioterapia emergencial (pré indução) ?

Não = | 0 |

Sim = | 1 |

Radioterapia (após a indução)

Não = | 0 |

Sim = | 1 |

Se sim, devido à:

Tumor não ressecado = | 1 |

Doença residual microscópica = | 2 |

Doença residual macroscópica = | 3 |

Outro, especificar _____ = | 4 |

Dose total aplicada

| | | | , | | | Gy

Interrupção definitiva da radioterapia

Não = | 0 |

Sim = | 1 |

se sim, favor especificar

Toxicidade | 1 |

Problemas técnicos | 2 |

Recusa do paciente | 3 |

Outro (descrever) _____ | 4 |