

Lucas Petri Damiani¹, Alexandre Biasi Cavalcanti¹, Rodrigo Santos Biondi², Flávio Geraldo Rezende de Freitas³, Rodrigo Cruvinel Figueiredo⁴, Wilson José Lovato⁵, Cristina Prata Amêndola⁶, Ary Serpa Neto⁷, Jorge Luiz da Rocha Paranhos⁸, Viviane Cordeiro Veiga⁹, Marco Antonio Vieira Guedes¹⁰, Eraldo de Azevedo Lúcio¹¹, Lúcio Couto Oliveira Júnior¹², Thiago Costa Lisboa¹³, Fabio Holanda Lacerda¹⁴, Tamiris Abait Miranda¹, Israel Silva Maia¹⁵, Cintia Magalhães Carvalho Grion¹⁶, Flavia Ribeiro Machado¹⁷, Fernando Godinho Zampieri¹⁸, em nome dos investigadores do estudo BaSICS (*Balanced solution versus Saline in Intensive Care Study*) e da BRICNet.

1. Instituto de Pesquisa, HCor-Hospital do Coração - São Paulo (SP), Brasil.
2. Instituto de Cardiologia do Distrito Federal, Fundação Universitária de Cardiologia - Brasília (DF), Brasil.
3. Hospital e Maternidade Sepaco - São Paulo (SP), Brasil.
4. Hospital e Maternidade São José - Colatina (ES), Brasil.
5. Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto (SP), Brasil.
6. Hospital de Amor - Barretos (SP), Brasil.
7. Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo (SP), Brasil.
8. Santa Casa de Misericórdia de São João Del-Rei - São João Del-Rei (MG), Brasil.
9. BP - A Beneficência Portuguesa de São Paulo - São Paulo (SP).
10. Hospital Ana Nery - Salvador (BA), Brasil.
11. Hospital São Francisco, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - Porto Alegre (RS), Brasil.
12. Hospital Geral Cleriston Andrade - Feira de Santana (BA), Brasil.
13. Hospital Santa Rita, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - Porto Alegre (RS), Brasil.
14. Hospital da Luz - São Paulo (SP), Brasil.
15. Hospital Nereu Ramos - Florianópolis (SC), Brasil.
16. Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná - Londrina (PR), Brasil.
17. Hospital São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

Patrocinador: Ministério da Saúde brasileiro, por meio do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS). Os fluidos e a logística foram fornecidos pela empresa Baxter. Os patrocinadores não tiveram qualquer envolvimento no delineamento, na aquisição de dados, na análise ou no relato dos dados. Após a conclusão do estudo, o Ministério da Saúde brasileiro terá acesso aos dados anônimos do estudo, em conformidade com a legislação brasileira.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 27 de março de 2020
Aceito em 7 de maio de 2020

Autor correspondente:

Fernando Godinho Zampieri
HCor-Hospital do Coração
Rua Abílio Soares, 250, 12º andar
CEP: 04005-002 - São Paulo (SP), Brasil
E-mail: fzampieri@hcor.com.br

Editor responsável: Felipe Dal-Pizzol

DOI: 10.5935/0103-507X.20200081

Plano de análise estatística para o estudo *Balanced Solution versus Saline in Intensive Care Study* (BaSICS)

Statistical analysis plan for the Balanced Solution versus Saline in Intensive Care Study (BaSICS)

RESUMO

Objetivo: Relatar o plano de análise estatística (primeira versão) para o estudo *Balanced Solutions versus Saline in Intensive Care Study* (BaSICS).

Métodos: O estudo BaSICS é um ensaio multicêntrico fatorial e randomizado que avaliará os efeitos da administração dos fluidos Plasma-Lyte 148 em comparação com solução salina 0,9% como fluido de escolha em pacientes críticos, assim como os efeitos de uma velocidade de infusão lenta (333mL/hora) em comparação com uma velocidade de infusão rápida (999mL/hora) durante desafios com volume, em importantes desfechos do paciente. O tipo de fluido será mantido cego para os investigadores, pacientes e nas análises. Não será possível, entretanto, ocultar dos investigadores a velocidade de infusão, mas os procedimentos de análise serão mantidos cegos quanto a esse aspecto.

Resultados: O estudo BaSICS terá como parâmetro primário a mortalidade em 90 dias, que será testada com utilização de modelos de risco proporcional de Cox de efeitos mistos, considerando os centros de estudo como variável randômica (modelos de fragilidade) ajustada por idade, disfunção de órgãos e tipo de admissão. Os parâmetros secundários importantes incluem terapia de substituição renal até 90 dias, insuficiência renal aguda, disfunção de órgãos nos dias 3 e 7 e dias sem ventilação mecânica em 28 dias.

Conclusão: Este artigo fornece detalhes referentes à primeira versão do plano de análise estatística para o estudo BaSICS e orientará a análise do estudo após a conclusão do seguimento.

Descritores: Soluções balanceadas; Terapia intensiva; Solução salina normal; Solução salina; Lesão renal aguda

Identificador no ClinicalTrials.gov:
NCT02875873

INTRODUÇÃO

O estudo *Balanced Solutions versus Saline in Intensive Care Study* (BaSICS) é um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, fatorial, que avaliará os efeitos da solução Plasma-Lyte 148 *versus* solução salina 0,9% como fluido de escolha em pacientes críticos, assim como os efeitos de uma velocidade de infusão lenta (333mL/hora) em comparação com a rápida (999mL/hora) durante desafios com fluidos, sobre importantes desfechos do paciente. O artigo com o protocolo original, que enfatizou a importância do estudo e sua justificativa, assim como os critérios de inclusão e exclusão, foi previamente publicado; contudo nele não foram descritos os detalhes referentes à abordagem estatística e ao relato dos dados obtidos.⁽¹⁾

O presente artigo tem como alvo fornecer detalhes do plano de análise estatística (PAE) do estudo BaSICS, com base na terceira versão do protocolo. Há diversos desafios quando se delineia um PAE para este estudo, em razão de seu



delineamento fatorial, da potencial exclusão de pacientes após a inscrição, que é previsível em razão do uso de consentimento posterior, e do inter-relacionamento entre sobrevivência e uso da intervenção. Finalmente, espera-se que alguns mediadores importantes estejam envolvidos nos possíveis efeitos de ambas as intervenções, e este PAE representa uma oportunidade para definir *a priori* como estes serão analisados e relatados. A hipótese principal do estudo, para ambos os braços, é de que o uso de solução balanceada e a velocidade lenta de infusão podem reduzir a mortalidade de pacientes críticos em 90 dias. O PAE para o estudo BaSICS tem como alvo prevenir vieses de análise estatística que surjam das análises exploratórias após o conhecimento dos resultados do estudo. Esse plano foi preparado antes do término do período de seguimento para todos os pacientes incluídos por um estatístico independente e sem conhecimento da análise interina, que foi realizada pelo comitê de monitoramento de dados.

Fundamentação do estudo e fluxograma

O BaSICS é um grande estudo crítico pragmático, que tem como objetivo fornecer evidência contra ou a favor do uso de Plasma-Lyte 148 em relação à solução salina 0,9% e à velocidade menor de infusão durante desafios com fluidos em pacientes críticos. Os pacientes foram randomizados com utilização de um sistema com base na *web* delineado para o estudo em um modelo fatorial (blocos de 12 pacientes), estratificado por centro de recrutamento em uma proporção 1:1:1:1 para definir tanto o grupo específico de fluido (Plasma-Lyte 148 ou solução salina 0,9%) quanto infusão lenta (333mL/hora) ou rápida (999mL/hora) durante o desafio com fluidos.⁽¹⁾ Os detalhes referentes aos critérios de inclusão e exclusão foram tratados no protocolo original, juntamente das recomendações para manejo dos fluidos e regras de segurança.⁽¹⁾ Os fluxogramas planejados para ambas as intervenções são apresentados nas figuras 1 e 2. O BaSICS é um grande ensaio pragmático, e não se obteve o registro da triagem de cada um dos centros de estudo em razão do grande número de pacientes incluídos e das razões logísticas locais.

A ocultação do tipo de fluido foi possível em razão da produção de embalagens idênticas pela Baxter LA rotuladas como “A” a “F” (seis tipos, metade das letras para solução salina e metade para Plasma-Lyte 148). Os centros de estudo foram orientados a utilizar o fluido do estudo para o desafio com fluidos, manutenção e, sempre que possível, para diluição de todos os fármacos (se compatíveis) que necessitassem volume de infusão superior a 100mL. O uso de fluidos em bolo e manejo

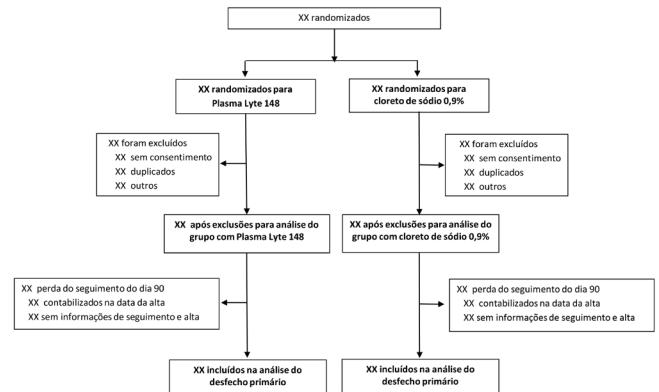


Figura 1 - Plasma-Lyte 148 versus solução salina.

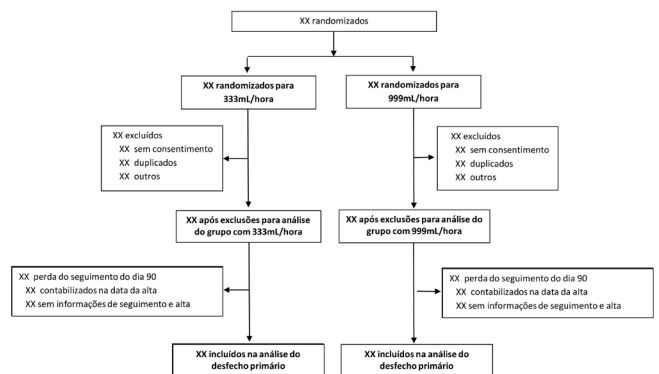


Figura 2 - Velocidade de infusão.

de fluidos foi deixado a critério do médico responsável, em razão da natureza pragmática do estudo. Entretanto, foram fornecidas aos centros diretrizes relativas às boas práticas clínicas para manejo de fluidos junto ao pacote de materiais do estudo, e estas foram discutidas durante o encontro de investigadores. Não foi possível ocultar a velocidade de infusão.

As respostas a essas duas questões são importantes, pois, atualmente, não é claro se o uso de soluções balanceadas (com baixos teores de cloreto) é benéfico para pacientes críticos e nem por que nenhum grande ensaio até aqui avaliou os efeitos da variação da velocidade de infusão com base em desfechos robustos relacionados aos pacientes.

Cálculo do tamanho da amostra, análises interinas e fechamento da base de dados

O estudo BaSICS foi delineado para incluir 11 mil pacientes. O tamanho da amostra foi calculado estimando mortalidade de 35% em 90 dias no grupo controle (solução salina e infusão rápida). Isso se baseou em dados de grandes coortes brasileiras, conforme discutido no protocolo do estudo.⁽¹⁾ O tamanho definido da amostra permitiu poder de 89% para detectar proporção de risco de 0,9 para ambas

as intervenções, assumindo que não se espera que ocorra interação entre as intervenções do estudo.

Foram realizadas no BaSICS quatro análises interinas. A primeira análise dos primeiros mil pacientes teve como alvo exclusivo verificar a segurança da comparação da velocidade de infusão dos fluidos. Três outras análises interinas se seguiram com 25% (2.750 pacientes), 50% (5.500 pacientes) e 75% da amostra (8.250 pacientes).

Utilizamos regras muito restritivas para cessar o estudo por questões de eficácia e não pretendemos ajustar os valores de p para os testes sequenciais (Apêndice 1). Será aplicado o fechamento da base de dados após se ter concluído um seguimento de 90 dias para todos os pacientes, e todas as ações necessárias para conseguir o seguimento tiverem sido realizadas. Os aspectos basais dos pacientes incluídos serão apresentados na tabela 1.

Tabela 1 - Características basais dos pacientes

Características	Plasma-Lyte		Solução salina 0,9%	
	Infusão lenta (n = xxx)	Infusão rápida (n = xxx)	Infusão lenta (n = xxx)	Infusão rápida (n = xxx)
Idade (anos)	xx.x ± xx.x	xx.x ± xx.x	xx.x ± xx.x	xx.x ± xx.x
Sexo feminino	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)
Peso (kg)	xx.x ± xx.x	xx.x ± xx.x	xx.x ± xx.x	xx.x ± xx.x
Estatura (m)	xx.x ± xx.x	xx.x ± xx.x	xx.x ± xx.x	xx.x ± xx.x
Origem da admissão à UTI				
Cirurgia eletiva	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)
Cirurgia não eletiva	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)
Pronto-socorro	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)
Enfermaria	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)
Outro hospital	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)
Outra UTI	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)
APACHE II	xx.x [xx.x - xx.x]	xx.x [xx.x - xx.x]	xx.x [xx.x - xx.x]	xx.x [xx.x - xx.x]
SOFA	xx.x [xx.x - xx.x]	xx.x [xx.x - xx.x]	xx.x [xx.x - xx.x]	xx.x [xx.x - xx.x]
Ventilação mecânica				
Ventilação mecânica não invasiva > 12 horas	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)
Ventilação mecânica invasiva	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)
Creatinina sérica (mg/dL)	xx.x ± xx.x	xx.x ± xx.x	xx.x ± xx.x	xx.x ± xx.x
Cirrose ou insuficiência hepática aguda	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)
Insuficiência cardíaca	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)
Tempo desde a admissão à UTI até a randomização (dias)	xx.x [xx.x - xx.x]	xx.x [xx.x - xx.x]	xx.x [xx.x - xx.x]	xx.x [xx.x - xx.x]
Administração de cristaloides balanceados e solução salina nas 24 horas antes da inclusão				
Solução balanceada				
Proporção de pacientes que receberam fluido	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)
Volume de fluido (mL)	xx.x [xx.x - xx.x]	xx.x [xx.x - xx.x]	xx.x [xx.x - xx.x]	xx.x [xx.x - xx.x]
Solução salina				
Proporção de pacientes que receberam fluido	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)
Volume de fluido (mL)	xx.x [xx.x - xx.x]	xx.x [xx.x - xx.x]	xx.x [xx.x - xx.x]	xx.x [xx.x - xx.x]
Subgrupos predefinidos				
Critérios KDIGO para lesão renal aguda ≥ 1	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)
Sepse	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)
Traumatismo craniocéfálico	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)
Pacientes cirúrgicos	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)
APACHE II ≥ 25	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)
Recebimento de > 1.000mL de solução salina nas 24 horas antes da inclusão	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)

UTI - unidade de terapia intensiva; APACHE - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; KDIGO - *Kidney Disease Improving Global Outcomes*. Resultados expressos como média ± desvio-padrão, n (%) ou mediana [intervalo interquartil].

Critérios de inclusão e exclusão do BaSICS

Critérios de inclusão

Para ser randomizado, o paciente deve cumprir todos os seguintes critérios de inclusão: necessidade de ressuscitação com fluidos/expansão plasmática e o médico considerar que tanto Plasma-Lyte 148 quanto solução salina são igualmente apropriados para o paciente, sem indicações ou contraindicações específicas para qualquer dos fluidos ou para infusão rápida ou lenta; pacientes sem perspectiva de receber alta no dia após a admissão; pelo menos um dos seguintes fatores de risco para lesão renal aguda (LRA):

- Idade ≥ 65 anos.
- Hipotensão (pressão arterial média - PAM < 65 mmHg ou pressão arterial sistólica - PAS < 90 mmHg), ou uso de vasopressores.
- Sepsis, definida segundo os critérios Sepsis 3.⁽²⁾
- Uso de ventilação mecânica invasiva ou ventilação mecânica não invasiva contínua (incluindo cânula nasal de alto fluxo) > 12 horas.
- Oligúria ($< 0,5$ mL/kg/hora por ≥ 3 horas).
- Creatinina sérica $\geq 1,2$ mg/dL para mulheres ou $\geq 1,4$ mg/dL para homens.
- Cirrose hepática ou insuficiência hepática aguda.

Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes com idade < 18 anos; insuficiência renal aguda tratada com terapia de substituição renal (TSR) ou com previsão de necessitar TSR dentro das próximas 6 horas; distúrbios eletrolíticos graves (sódio sérico ≤ 120 mmol/L ou ≥ 160 mmol/L); óbito considerado iminente e inevitável dentro de 24 horas; com suspeita ou confirmação de morte cerebral; sob cuidados paliativos exclusivos e aqueles previamente inscritos no estudo BaSICS.

Análise estatística planejada para os desfechos primário, secundários e terciários

Todos os desfechos clínicos devem ser apresentados da forma mais semelhante possível na tabela 2. As variáveis categóricas serão apresentadas como número e percentagem; as variáveis contínuas, como média e desvio padrão, para variáveis como idade, e parâmetros fisiológicos (pressão arterial, níveis de sódio e potássio). Favoreceremos a apresentação de variáveis ordinais, como o *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), como mediana e faixa interquartil. Serão utilizados alfa de 5% e intervalos de confiança de 95%, a menos que declarado

diferentemente; de forma similar, todas as análises se basearão no princípio de intenção de tratar, a menos que informado diferentemente. As análises serão realizadas com a mais recente versão disponível do programa R por ocasião do fim do seguimento do último paciente (provavelmente a versão 4.0).

Análise dos desfechos primários

A mortalidade até 90 dias será testada com utilização de modelos de efeitos mistos de riscos proporcionais de Cox, considerando centros como variáveis randômicas (modelos de fragilidade)⁽³⁾ ajustados quanto a idade, SOFA⁽⁴⁾ basal e tipo de admissão (admissão planejada, admissão não planejada, com sepse basal e admissão não planejada sem sepse basal). Sepse será definida como infecção mais falência de órgão, segundo os critérios Sepsis 3.⁽²⁾ A proporcionalidade da razão de risco será avaliada com utilização do método de Grambsch e Thernau,⁽⁵⁾ e as interações entre os braços de intervenção (solução e velocidade de infusão) serão testadas nesse modelo. Se o parâmetro de interação for significativo, pretendemos relatar somente um manuscrito, descrevendo os efeitos “dentro da tabela”, isto é, explorando todas as quatro possíveis combinações e seus efeitos na mortalidade. Se o parâmetro de interação não for significativo no nível de significância de 5%, os efeitos marginais para cada grupo serão salientados. Nesse caso, os efeitos “dentro da tabela” serão relatados como material suplementar, em conformidade com as recomendações CONSORT para delineamentos fatoriais 2×2 .^(6,7) Serão apresentadas curvas de Kaplan-Meier comparando os quatro braços e separados, considerando apenas Plasma-Lyte *versus* solução salina, e infusão lenta *versus* rápida. Os pacientes com falta de seguimento aos 90 dias serão adicionados à análise do desfecho primário e contabilizados em seu último momento conhecido de seguimento; pacientes sem informação de alta terão seu desfecho imputado utilizando equações em cadeia múltiplas ajustado por local de randomização, idade, SOFA basal e tipo de admissão.

Desfechos secundários

Serão definidas as análises dos seguintes desfechos secundários:

- Terapia de substituição renal até 90 dias.
- Incidência de insuficiência renal aguda definida como estágio 2 ou 3 *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO)⁽⁸⁾ avaliado nos dias 3 e 7. Planejamos utilizar tanto creatinina sérica quanto diurese para a classificação KDIGO. A diurese foi colhida em base diária durante o estudo

Tabela 2 - Desfechos comparando velocidade de infusão lenta versus rápida e Plasma-Lyte 148 versus cloreto de sódio 0,9%

Características	Plasma-Lyte	Cloreto de sódio 0,9%	Medida do efeito (IC95%)	Valor de p*	Infusão lenta (n = xxx)	Infusão rápida (n = xxx)	Medida do efeito (IC95%)	Valor de p†	Valor de p‡
Desfecho primário									
Mortalidade em 90 dias	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	x.xx
Desfechos secundários									
Lesão renal aguda com necessidade de terapia de substituição renal dentro de 90 dias									
Incidência (por 1.000 pacientes-dias)	xx.x	xx.x	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	xx.x	xx.x	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	x.xx
No dia 1	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	-	-	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	-	-	-
No dia 2	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	-	-	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	-	-	-
No dia 3	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	-	-	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	-	-	-
No dia 7	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	-	-	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	-	-	-
No hospital (pelo menos 1 sessão na hospitalização)	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	x.xx
Desconhecido no seguimento de 90 dias	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	-	-	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	-	-	-
Perda do contato para o seguimento de 90 dias	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	-	-	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	-	-	-
Incidência de insuficiência renal (usando KDIGO ≥ 2) no dia 3	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	x.xx
KDIGO ≥ 2 ou óbito no dia 3	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	x.xx
Incidência de insuficiência renal (usando KDIGO ≥ 2) no dia 7	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	x.xx
KDIGO ≥ 2 ou óbito no dia 7	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	x.xx
SOFA > 2 no dia 3									
Cardiovascular	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	x.xx
Neurológico	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	x.xx
Coagulação	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	x.xx
Respiratório	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	x.xx
Escore SOFA total no dia 3	xx [xx - xx]	xx [xx - xx]	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	xx [xx - xx]	xx [xx - xx]	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	x.xx
SOFA > 2 no dia 7									
Cardiovascular	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	x.xx
Neurológico	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	x.xx
Coagulação	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	x.xx
Respiratório	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	x.xx
Escore SOFA total no dia 7	xx [xx - xx]	xx [xx - xx]	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	xx [xx - xx]	xx [xx - xx]	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	x.xx
Dias sem ventilação mecânica dentro de 28 dias	xx [xx - xx]	xx [xx - xx]	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	xx [xx - xx]	xx [xx - xx]	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	x.xx
Dias sem ventilação mecânica	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	x.xx
Desfechos terciários									
Óbito na UTI	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	x.xx
Óbito no hospital	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	xx.x (xx.x)	xx.x (xx.x)	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	x.xx
Dias na UTI (dias)	xx [xx - xx]	xx [xx - xx]	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	xx [xx - xx]	xx [xx - xx]	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	x.xx
Dias no hospital (dias)	xx [xx - xx]	xx [xx - xx]	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	xx [xx - xx]	xx [xx - xx]	x.xx (x.xx - x.xx)	x.xx	x.xx

IC95% - intervalo de confiança de 95%; KDIGO - *Kidney Disease Improving Global Outcomes*; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; UTI - unidade de terapia intensiva. * Valor de p para comparação marginal entre Plasma-Lyte contra cloreto de sódio 0,9%; † valor de p para comparação marginal entre infusão lenta versus infusão rápida; ‡ valor de p para a interação entre solução salina e velocidade da infusão. Resultados expressos por n (%) ou mediana [intervalo interquartil].

BaSICS, de modo que utilizaremos a diurese média em 24 horas como critério para débito urinário no KDIGO; o critério com creatinina será utilizado se as informações relativas à diurese não tiverem sido registradas. Em caso de discordância entre os critérios com creatinina e diurese para o KDIGO, consideramos o critério que for pior.

- O SOFA avaliado tanto como valor total quanto seus componentes individuais e cada um de seus componentes separadamente (cardiovascular, neurológico, coagulação, hepático e respiratório) serão avaliados no dia 3 e dia 7;
- Dias sem ventilação mecânica dentro de 28 dias.

O uso de terapia de substituição renal até 90 dias será estimado com utilização do modelo de Poisson ajustado para idade, SOFA basal e tipo de admissão, e será relatado como incidência por mil pacientes-dias. Alternativamente, também relataremos o uso de terapia de substituição renal aos 90 dias em um modelo de risco competitivo considerando morte como competidor para necessidade de TSR. A incidência de LRA nos dias 3 e 7 será testada com modelos mistos lineares generalizados com distribuição binomial logit link function (também conhecido como modelo misto de regressão logística),⁽⁹⁾ considerando o centro de estudo como efeito randômico. Os resultados serão apresentados com razões de propensão e intervalos de confiança de 95%. Análises adicionais combinando KDIGO e óbito serão realizadas como análises de suporte, para tratar de questões relacionadas a riscos competitivos.

O SOFA será testado com o modelo linear generalizado misto, utilizando a distribuição que melhor se adequar aos dados (Poisson, gama, gaussiana invertida, ou multinomial, dentre outras), e os resultados serão apresentados como diferenças médias e/ou medianas ou proporções com respectivos intervalos de confiança de 95%, utilizando o método delta. As disfunções de órgãos no dia 3 e no dia 7 (itens específicos para o SOFA - cardiovascular, neurológico, coagulação e respiratório como variável dicotômica definida com mais de 2) serão testadas com modelos mistos de regressão logística.

O SOFA total estará faltante em pacientes que falecerem antes do seu momento de mensuração. Nestes casos, procederemos com imputação múltipla por equações em cadeia utilizando o pacote R *mice*⁽¹⁰⁾ para lidar com riscos de viés competitivo. A tendência adquirida do SOFA e as características basais serão consideradas para prever qualquer SOFA faltante nos dias 3 e 7, com os braços do estudo como covariáveis. Análise de sensibilidade sem os braços como covariáveis também podem ser realizadas.

Os dias sem ventilação mecânica dentro de 28 dias serão testados considerando a proporção de dias sem ventilação naquele período, utilizando regressão beta ou beta-binomial inflada zero/um, assumindo zero dia sem ventilação para os pacientes que morreram dentro desse período, independentemente de quanto tempo ele efetivamente utilizou o ventilador. Consideraremos como dia de ventilação qualquer dia em que o paciente tenha recebido qualquer duração de ventilação mecânica. As medidas dos efeitos serão apresentadas como diferença média absoluta.

Desfechos terciários

Definimos como desfechos terciários os que podem ser considerados exploratórios:

1. A mortalidade na unidade de terapia intensiva (UTI) e no hospital será testada com modelos mistos de regressão logística, considerando o centro de estudo como efeito randômico e ajustados para as mesmas variáveis utilizadas na análise primária.
2. Os tempos de permanência na UTI e no hospital serão comparados com modelos lineares generalizados com distribuição de Poisson e *link* logarítmico, também considerando o centro de estudo como efeito randômico de intercepção.
3. A qualidade de vida 6 meses após alta da UTI será analisada em 10% da amostra com utilização de questionários EQ-5D-3L.⁽¹¹⁾ Isto será relatado à parte, em um artigo distinto.

Análises de subgrupos

Serão realizadas análises de subgrupos com modelos de risco proporcional de Cox para o desfecho primário. Pretendemos relatar os valores de p da interação e proporções de risco de Plasma-Lyte 148 contra solução salina e infusão lenta contra infusão rápida, em cada subgrupo:

1. Pacientes com e sem sepse, definida segundo os critérios Sepsis 3.⁽²⁾
2. Pacientes com KDIGO basal 1 e os ≥ 2 .
3. Pacientes cirúrgicos e não cirúrgicos.
4. Pacientes com ou sem traumatismo cranioencefálico.
5. Pacientes com *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II)⁽¹²⁾ ≥ 25 e < 25 pontos.
6. Pacientes que receberam $> 1.000\text{mL}$ versus $\leq 1.000\text{mL}$ nas 24 horas antes da randomização.

Análises de sensibilidade

Será também realizada uma análise pelo protocolo como análise de sensibilidade, considerando a adesão à solução e a velocidade de infusão alocadas. Como população segundo o protocolo, consideraremos os pacientes que cumprirem todos os critérios de inclusão e exclusão que tiverem recebido infusão em pelo menos um grupo alocado (A a F) como bolo de solução na velocidade alocada no primeiro dia após a randomização. Planejamos uma análise de sensibilidade para os critérios KDIGO considerando para a classificação apenas os níveis de creatinina.

Adesão ao protocolo

A adesão ao protocolo será descrita como apresentado nas tabelas 3 e 4, relatando o volume de fluidos infundidos nos dias 1, 2, 3, e 7, comparando Plasma-Lyte148 ou solução salina 0,9% e a proporção de fluidos de expansão na velocidade de infusão randomizada (lenta ou rápida). Para fins de relato, qualquer desafio com fluidos com a velocidade

de infusão randomizada incorreta será considerado desvio do protocolo. O uso de solução salina normal, Ringer lactato ou outros cristaloides acima de 100mL⁽¹⁾ como diluente ou em bolo também será relatado nas tabelas como desvio.

Relato de eventos adversos

O estudo BaSICS só colherá dos centros de estudo dados referentes a reações adversas sérias suspeitas imprevistas (SUSARS - *Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction*).⁽¹⁾ Essas informações serão relatadas como número de eventos por grupo para ambas as intervenções e para as quatro combinações possíveis do estudo.

Análises exploratórias

Esperamos que o estudo BaSICS forneça informações relevantes sobre o controle de fluidos em pacientes críticos.

Entretanto estão planejadas análises adicionais para explorar os potenciais mecanismos e fatores de confusão para ajudar na interpretação do estudo. A previsão é de relatar essas análises separadamente.

- Carga média ajustada de cloreto (MACL): é previsto que a MACL, definida como o total de cloreto infundido sobre o volume total de fluidos infundidos, esteja relacionada com o braço de randomização, já que o Plasma-Lyte 148 tem 98 mEq/L, e a solução salina normal tem 154mEq/L. Sugeriu-se que a MACL pode mediar os efeitos da solução salina nos desfechos,⁽¹³⁾ isso é, que, com o uso de solução salina, a MACL será mais alta (e se aproximará de 154mEq/L se apenas for usada solução salina), e um nível mais alto de MACL pode causar riscos. Com base

Tabela 3 - Adesão ao protocolo (para Plasma-Lyte 148 versus cloreto de sódio 0,9%)

	Plasma-Lyte 148		Cloreto de sódio 0,9%		Valor de p
	Pacientes	Volume recebido – mL	Pacientes	Volume recebido – mL	
Desafio com fluido					
Dia 1	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	x.xx
Dia 2	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	x.xx
Dia 3	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	x.xx
Dia 7	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	x.xx
Cloreto de sódio 0,9% aberto					
Dia 1	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	x.xx
Dia 2	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	x.xx
Dia 3	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	x.xx
Dia 7	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	x.xx
Plasma-Lyte aberto					
Dia 1	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	x.xx
Dia 2	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	x.xx
Dia 3	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	x.xx
Dia 7	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	x.xx
Outros cristaloides fora do estudo					
Dia 1	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	x.xx
Dia 2	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	x.xx
Dia 3	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	x.xx
Dia 7	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	x.xx
Outros coloides fora do estudo					
Dia 1	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	x.xx
Dia 2	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	x.xx
Dia 3	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	x.xx
Dia 7	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	x.xx
Concentrado de hemácias					
Dia 1	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	x.xx
Dia 2	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	x.xx
Dia 3	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	x.xx
Dia 7	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	xx (xx.x)	xxxx [xxxx - xxxx]	x.xx

Resultados expressos por n (%) ou mediana [intervalo interquartil].

Tabela 4 - Adesão ao protocolo (para comparação entre velocidade de infusão lenta versus rápida)

Adesão à velocidade	Grupo com infusão lenta	Grupo com infusão rápida	Valor de p
Dia 1			
Pacientes com infusão de pelo menos um bolo para expansão	xx/xx (xx.x)	xx/xx (xx.x)	x.xx
Todos os desafios com fluidos na velocidade alocada	xx/xx (xx.x)	xx/xx (xx.x)	x.xx
Fluidos de manutenção	xx/xx (xx.x)	xx/xx (xx.x)	x.xx
Outras infusões	xx/xx (xx.x)	xx/xx (xx.x)	x.xx
Dia 2			
Pacientes com infusão de pelo menos um bolo para expansão	xx/xx (xx.x)	xx/xx (xx.x)	x.xx
Todos os desafios com fluidos na velocidade alocada	xx/xx (xx.x)	xx/xx (xx.x)	x.xx
Fluidos de manutenção	xx/xx (xx.x)	xx/xx (xx.x)	x.xx
Outras infusões	xx/xx (xx.x)	xx/xx (xx.x)	x.xx
Dia 3			
Pacientes com infusão de pelo menos um bolo para expansão	xx/xx (xx.x)	xx/xx (xx.x)	x.xx
Todos os desafios com fluidos na velocidade alocada	xx/xx (xx.x)	xx/xx (xx.x)	x.xx
Fluidos de manutenção	xx/xx (xx.x)	xx/xx (xx.x)	x.xx
Outras infusões	xx/xx (xx.x)	xx/xx (xx.x)	x.xx
Dia 7			
Pacientes com infusão de pelo menos um bolo para expansão	xx/xx (xx.x)	xx/xx (xx.x)	x.xx
Todos os desafios com fluidos na velocidade alocada	xx/xx (xx.x)	xx/xx (xx.x)	x.xx
Fluidos de manutenção	xx/xx (xx.x)	xx/xx (xx.x)	x.xx
Outras infusões	xx/xx (xx.x)	xx/xx (xx.x)	x.xx

Resultados expressos como n (%).

na infusão diária de fluidos administrados por paciente, incluindo todas as infusões em regime aberto, estimaremos a MACL diária e os efeitos acumulados da MACL sobre a mortalidade por ocasião da análise de eventos para a mortalidade na UTI e no hospital. Pretendemos ajustar um modelo de fragilidade de risco proporcional de Cox e testar o efeito incremental da MACL diária e acumulada e o volume total de infusão como variável dependente do tempo até o dia 3. Essa análise irá, portanto, considerar tanto o volume total de fluidos infundidos quanto a MACL e explorará ambos os fatores potenciais nos desfechos em curto prazo. Na modelagem, serão consideradas *spilines*.

- Análise de cloreto nos subgrupos: é também concebível que o nível sérico de cloreto possa ser um fator importante para falência de órgãos e parte (ou todos) dos efeitos da intervenção com tipo de fluido é mediada pelo cloreto sérico. Isso significa que os riscos da solução salina podem ser mais proeminentes em pacientes com níveis basais mais altos de cloreto. Planejamos lidar com esse assunto inicialmente com uma análise de sensibilidade entre os pacientes com níveis baixos e altos (> 110mEq/L) de cloreto sérico para o desfecho primário e desfechos secundários

renais. Deve ser salientado que a mensuração do cloreto sérico não é obrigatória no estudo BaSICS, de forma que nem todos os pacientes terão a disponibilidade desta análise.

- Rede bayesiana para o SOFA (total e todos os componentes, exceto o hepático): o óbito é um evento competitivo para as mensurações de SOFA ao longo do tempo. Uma abordagem⁽¹⁴⁾ é delinear redes bayesianas para cada braço de intervenção e observar a transição para os possíveis estados nos dias 2, 3 e 7, segundo o grupo de randomização (para ambos os braços), ao levar em conta óbito como um estado absorvente. Essa abordagem poderá responder, por exemplo, qual a probabilidade de que um paciente que tinha inicialmente SOFA hemodinâmico 3 e recebera infusão lenta esteja vivo e sem vasopressores (vivo e SOFA < 3) no dia 3? Podemos obter os riscos relativos e os intervalos de confiança de 95% por meio de *bootstrapping* do conjunto de dados. Para essa análise, o pSOFA total será categorizado em quartis. Planejamos utilizar os componentes do SOFA como variáveis categóricas de nível 5.
- Subestudo hemodinâmico: um subgrupo de UTIs colheu dados de pressão arterial, pressão venosa central, frequência cardíaca e diversos outros parâmetros para avaliar a perfusão tissular

imediatamente após cada bolo de infusão e a cada meia hora até 1 hora após a infusão total de um bolo de 500mL. Esse desfecho primário do estudo foi definido como a pressão arterial média dentro de uma hora após a expansão com fluidos, focalizando na velocidade de infusão (lenta versus rápida). Pretendemos usar modelos generalizados lineares mistos para todas as variáveis contínuas para lidar com medidas individuais repetidas ao longo do tempo para a intersecção e/ou curva por infusão, conectada com pacientes sem covariáveis. A pressão arterial média pode ser bem organizada como distribuição normal.

CONCLUSÃO

O presente artigo delinea o plano de análise estatística para o estudo BaSICS, um ensaio randomizado e controlado, incluindo os objetivos primário, secundários e terciários. São também fornecidos os detalhes para análises de subgrupos e potenciais análises exploratórias.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

F.G. Zampieri, A.B. Cavalcanti e L.P. Damiani elaboraram o plano de análise estatística. Todos os autores revisaram o plano de análise estatística quanto a conteúdos intelectualmente relevantes.

ABSTRACT

Objective: To report the statistical analysis plan (first version) for the Balanced Solutions *versus* Saline in Intensive Care Study (BaSICS).

Methods: BaSICS is a multicenter factorial randomized controlled trial that will assess the effects of Plasma-Lyte 148 *versus* 0.9% saline as the fluid of choice in critically ill patients, as well as the effects of a slow (333mL/h) *versus* rapid (999mL/h) infusion speed during fluid challenges, on important patient outcomes. The fluid type will be blinded for investigators, patients and the analyses. No blinding will be possible for the infusion speed for the investigators, but all analyses will be kept blinded during the analysis procedure.

Results: BaSICS will have 90-day mortality as its primary endpoint, which will be tested using mixed-effects Cox

proportional hazard models, considering sites as a random variable (frailty models) adjusted for age, organ dysfunction and admission type. Important secondary endpoints include renal replacement therapy up to 90 days, acute renal failure, organ dysfunction at days 3 and 7, and mechanical ventilation-free days within 28 days.

Conclusion: This manuscript provides details on the first version of the statistical analysis plan for the BaSICS trial and will guide the study's analysis when follow-up is finished.

Keywords: Balanced solutions; Critical care; Normal saline; Saline solution; Acute kidney injury

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02875873

REFERÊNCIAS

- Zampieri FG, Azevedo LC, Corrêa TD, Falavigna M, Machado FR, Assunção MSC, Lobo SMA, Dourado LK, Berwanger O, Kellum JA, Brandão N, Cavalcanti AB; BaSICS Investigators and the BRICNet. Study protocol for the Balanced Solution versus Saline in Intensive Care Study (BaSICS): a factorial randomised trial. *Crit Care Resusc.* 2017;19(2):175-82.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-10.
- Therneau TM, Grambsch PM, Pankratz VS. Penalized survival models and frailty. *J Computat Graph Stat.* 2003;12(1):156-75.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-10.
- Grambsch PM, Therneau TM. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika.* 1994;81(3):515-26.
- Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, Gøtzsche PC, Lang T; CONSORT GROUP (Consolidated Standards of Reporting Trials). The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2001;134(8):663-94.
- McAlister FA, Straus SE, Sackett DL, Altman DG. Analysis and reporting of factorial trials: a systematic review. *JAMA.* 2003;289(19):2545-53.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1-138.
- Laird NM, Ware JH. Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics.* 1982;38(4):963-74.
- van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. MICE: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Softw.* 2011;45(3):1-67.
- EuroQol Group. EuroQol—a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990;16(3):199-208.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818-29.
- Shaw AD, Raghunathan K, Peyerl FW, Munson SH, Paluszkiwicz SM, Schermer CR. Association between intravenous chloride load during resuscitation and in-hospital mortality among patients with SIRS. *Intensive Care Med.* 2014;40(12):1897-905.
- Zampieri FG, Damiani LP, Bakker J, Ospina-Tascón GA, Castro R, Cavalcanti AB, et al. Effects of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status versus serum lactate levels among patients with septic shock. A Bayesian Reanalysis of the ANDROMEDA-SHOCK Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(4):423-9.

Apêndice 1 - DATA Monitoring Committee (DMC) Charter for the BaSICS Trial**DATA Monitoring Committee (DMC) Charter for the BaSICS Trial**

November 2017

Introduction

This Charter is for the Data Monitoring Committee (DMC) for the BaSICS (Balanced Solution versus Saline in Intensive Care Study - A 2x2 factorial randomized study to evaluate the effect of a balanced crystalloid solution compared with 0.9% saline, and of rapid vs. slow infusion on clinical outcomes of critically ill patients).

The Charter will define the primary responsibilities of the DMC, its membership, and the purpose and timing of its meetings. The charter will also provide the statistical monitoring guidelines to be implemented by the DMC, and an outline of the content of the meetings (both open and closed).

Responsibilities of the DMC

1. To help ensure the safety of patients in the trial by protecting them from avoidable harm.
2. To provide the Steering Committee with advice about the conduct of the trial and the integrity of the data, so as to protect the validity and scientific credibility of the trial. In this regard, the DMC may provide suggestions regarding selection, recruitment and retention of participants; study interventions; adherence to protocol-specified regimens; and the procedures for data management and quality control. However, the DMC will have only a limited role on this issue because their detailed review of trial progress will occur only infrequently.
3. To evaluate interim analyses and judge efficacy, harm, and net clinical effect.

DMC composition

1. The DMC Chair, Dr. Gordon Guyatt, from Mc Master University, has been invited by the Coordinating Centre.
2. DMC members have been selected by the DMC chair in collaboration with the steering committee for their trial experience plus expertise with intensive care medicine and/or statistics. DMC members are:
 - a. Niall Ferguson – Intensivist - University of Toronto, Toronto, Canada;
 - b. Stephen Walter – Statistician – McMaster University, Hamilton, Canada.
3. BaSICS investigators, members of BaSICS Steering Committee and members of the Coordinating Centre have been excluded from the DMC.

Conflict of interest

1. DMC members will disclose to the DMC Chair any present conflicts that they consider relevant, and any new conflicts that arise as the study proceeds. The DMC chair will disclose his conflicts, and any conflicts that arise, to the Chair of the Steering Committee, who will judge whether conflicts are of concern.
2. The Steering Committee Chair and DMC Chair have reviewed conflicts and determined that current conflicts will not compromise the DMC members from executing their role disinterestedly.

Meetings**Frequency of meetings**

1. An initial meeting between the DMC and the BaSICS steering committee early in the trial is planned. Afterwards, DMC will meet to review interim analyses (see “Interim analyses” below).
2. The DMC Chair may request a full meeting of the committee at any time. Conversely, the steering committee may also propose a meeting with the DMC if necessary.

Structure of meetings

1. Initial meeting, with the purpose to finalize the DMC charter, will be open to the steering committee
2. Meetings to review interim analyses will have the following structure:
 - a. First, an open session with the principal investigator (PI), members of the steering committee, and members of coordinating centre (all of whom remain blinded to treatment specific data) to review accrual, data timeliness and quality, completeness of follow-up, problems with specific centres, and any proposals for changes in the study protocol or study duration. In addition, the PI will be responsible for reporting any new external evidence (especially results from other relevant ongoing trials) that bear on the conduct of the trial. No unblinded information will be revealed during this session.
 - b. Second, a closed session (PI, steering committee, and coordinating centre members leave) between the DMC and the unblinded independent statistician(s) to review unblinded data on efficacy and safety, and the status of statistical monitoring boundaries (Appendix).
 - c. Third, an optional executive session may be held with only DMC members present.
 - d. Lastly, an open session between the DMC and the blinded PI and steering committee will be held to deliver and discuss the DMC comments and recommendations and to decide on the timing of the next meeting. This session may be held by telephone or tele/videoconference.

Minutes

1. The Chair, or someone delegated by the Chair, will take minutes at closed sessions. The PI, or someone delegated by the PI, will take minutes at open meetings. The DMC Statistician will be responsible for archiving the closed session minutes. These will be considered confidential and should be available only for DMC members until the end of the trial.
2. After each meeting the DMC Chair will provide the PI with a letter stating the general outcome of this meeting and suggested changes to the trial conduct. For example, this letter may simply contain the statement that the trial should continue as planned.

Decisions about stopping the trial

Based on interim analyses, and, possibly, on external evidence, the Data Monitoring Committee shall decide whether there is evidence beyond a reasonable doubt that the experimental treatment of any of the two comparisons (Plasma-Lyte vs saline, or slow versus rapid fluid administration) is deleterious for all patients or for any subgroup. The DMC may also decide that the accumulating data provides overwhelmingly convincing evidence that the experimental are superior to control treatments (Plasma-Lyte better than saline, or slow better than rapid) and recommend stopping the study for efficacy.

In the event that the DMC recommends one of the trial comparisons (Plasma-Lyte vs Saline, or slow versus rapid) be stopped, they will immediately notify the PI. The DMC will explain the basis of their recommendation to the steering committee and discuss the results together.

If the steering committee, and DMC agree as to the course of action, that is, to stop one of the trial comparisons early, plans will be put into operation for the orderly conclusion of the trial, notification of study patients, and dissemination of the results.

In the unlikely event that the DMC and steering committee members disagree about the proper course of action, the steering committee and DMC will make every attempt to reach a consensus through discussions. If, despite best efforts, significant differences of opinion persist, then additional input from individuals (selected by mutual agreement) will be sought. Every attempt will be made to reach a consensus through this process.

Interim Analyses

Role of the coordinating centre and independent statistician

Every effort will be made by the Coordinating Centre to provide the data for interim analyses to the DMC without delay, in order to ensure the safety of patients. A statistician independent from the study investigators will be hired by

the coordinating centre to conduct the interim analyses and present them to the Data Monitoring Committee. Results of interim analyses must not be presented to the steering committee, members of study office or any investigators.

Frequency of interim analysis

BaSICS is a 2x2 factorial trial assessing two questions:

1. Whether, when compared with 0.9% saline, a balanced crystalloid solution (Plasma- Lyte®) used for plasma expansion may reduce 90-day mortality in critically ill patients.
2. Whether a slow (333 mL/h) compared to a rapid administration (999 mL/h) of crystalloid solution may reduce 90-day mortality in critically ill patients.

While reasonable evidence exists from previous studies suggesting that the effect of balanced versus unbalanced solutions may be small (if any), there is much greater uncertainty regarding the effect size of use of different infusion speeds on clinical outcomes of critically ill patients. For this reason, a safety interim analysis for this comparison early in the course of the study is warranted. Therefore, the following scheme of interim analysis was defined:

- 1000 patients: safety assessment of the fluid speed comparison. The DMC may request additional interim analyses for fluid speed comparisons (for example, for every
- additional 1000 patients).
- 25% of sample size (2750 patients): assessment for both comparisons
- 50% of sample size (5500 patients): assessment for both comparisons
- 75% of sample size (8250 patients): assessment for both comparisons

Stopping boundaries

The DMC will utilize statistical monitoring boundaries as proposed in this charter. These boundaries will be considered guidelines, not rules. Any DMC recommendation should be based on the pattern of all outcomes (efficacy and safety) within the trial and the totality of evidence in existence.

Stopping for safety

If any of the interim analyses shows that any of the experimental interventions (Plasma-Lyte or slow infusion rate) compared to their respective control (0.9% saline or fast infusion rate) is associated with an excess in the 90-day death rate with a two-sided P-value <0.01, this will trigger DMC discussions about stopping the specific comparison for harm. Considering that estimates of effect obtained in interim analyses tend to overestimate true effect, the DMC may request a confirmatory interim analysis after further 500 patients are enrolled.

We opted for fixing the boundaries to guide stopping for safety at a less stringent P-value to protect patients' safety.

Stopping for efficacy

The DMC will adopt much stricter criteria to stop for efficacy than for safety:

1. Stopping for efficacy will be considered only in the interim analyses of 50% and 75% of the total sample size. With larger sample size/number of events the random error should be smaller. Thus, even though size of effect may still be overestimated, the size of bias will tend to be lower.
2. The P-value to consider stopping for efficacy should be <0.001. The DMC may request a confirmatory interim analysis after further 500 or 1000 patients are enrolled to allow for regression of the effect estimates to the mean.

The rationale for stricter criteria to stop for efficacy is summarized in the following arguments:

early discontinuation of randomized trials due to efficacy tends to produce biased estimates of effect (overestimation of the true effect), which may lead to erroneous medical guidelines and decisions; 2) according to the ethical principle of non-maleficence, a new treatment should not be used until there is clear, objective evidence that it is beneficial; 3) clinical

practice usually does not change unless there is convincing evidence of the advantages of the new treatment, which would be undermined if the study is discontinued early due to benefits; the decision of early discontinuation of the experimental treatment due to benefits may not be advantageous for future patients.

Serious Adverse Events

Serious adverse events which are study related according to the site investigators should be urgently reported (within 24 hours from the onset of the event) to the coordinating centre. Those events will be immediately forwarded to the DMC members. A serious adverse event directly related to the study is defined as any event meeting the two following criteria:

1. Any fatal or life-threatening event (immediate risk of death), or any event that causes sequelae or permanent disability, or that extends hospitalization; AND
2. The primary physician believes that the event is related to the patient's inclusion in the BaSICS study. Serious adverse events will be considered as "related to the study" if the primary physician believes that the event was probably caused by the fluid and/or rate of infusion used in the study and follows a plausible time sequence after the administration of the fluid.

Publication Policy

1. The PI will provide the DMC with a copy of the intended main trial results publication 14 days prior to the intended submission, in order to allow the DMC to review the intended publication and provide input.
2. The DMC will recommend any changes to the publication it reasonably believes are necessary for scientific purposes. The PI and Coordinating Centre agree to thoroughly consider the implementation of all such recommended changes. Notwithstanding the above, the final decision regarding the content of any publication shall be that of the Coordinating Centre.