

Glenn Hernández<sup>1</sup>, Alexandre Biasi Cavalcanti<sup>2</sup>, Gustavo Ospina-Tascón<sup>3</sup>, Arnaldo Dubin<sup>4</sup>, Francisco Javier Hurtado<sup>5</sup>, Lucas Petri Damiani<sup>2</sup>, Gilberto Friedman<sup>6</sup>, Ricardo Castro<sup>1</sup>, Leyla Alegria<sup>1</sup>, Maurizio Cecconi<sup>7</sup>, Jean-Louis Teboul<sup>8</sup>, Jan Bakker<sup>1,9,10,11</sup>, em nome dos investigadores do estudo ANDROMEDA-SHOCK

1. Departamento de Medicina Intensiva, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile - Santiago, Chile.

2. Instituto de Pesquisa, HCor-Hospital do Coração - São Paulo (SP), Brasil.

3. Departamento de Medicina Intensiva, Fundación Valle del Lili, Universidad ICESI - Cali, Colômbia.

4. Serviço de Terapia Intensiva, Sanatorio Otamendi y Miroli - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

5. Centro de Terapia Intensiva, Hospital Español, Escuela de Medicina, Universidad de la República - Montevideo, Uruguai.

6. Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre (RS), Brasil.

7. St George's University Hospitals NHS Foundation Trust - Londres, Reino Unido.

8. Service de Réanimation Médicale, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris - Paris, França.

9. Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Columbia University Medical Center - Nova Iorque, Estados Unidos.

10. Erasmus MC University Medical Center, Department Intensive Care Adults - Rotterdam, CA, Holanda.

11. Division of Pulmonary, and Critical Care Medicine, New York University - Langone - Nova Iorque, Estados Unidos.

**Registro do estudo:** ClinicalTrials.gov, número NCT03078712.

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

**Financiamento:** O estudo foi parcialmente financiado por verba interna do Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina da Pontificia Universidad Católica de Chile.

Submetido em 3 de março de 2018

Aceito em 11 de maio de 2018

**Autor correspondente:**

Alexandre Biasi Cavalcanti  
Instituto de Pesquisa do HCor-Hospital do Coração  
Rua Abílio Soares, 250, 12º andar - Paraíso  
CEP: 04005-000 - São Paulo (SP), Brasil  
E-mail: abiasi@hcor.com.br

**Editor responsável:** Jorge Ibrain Figueira Salluh

DOI: 10.5935/0103-507X.20180041

# Plano de análise estatística para o estudo do tratamento precoce baseado em metas com utilização de uma visão fisiológica holística - estudo ANDROMEDA-SHOCK: um estudo randomizado e controlado

*Statistical analysis plan for early goal-directed therapy using a physiological holistic view - the ANDROMEDA-SHOCK: a randomized controlled trial*

## RESUMO

**Fundamentação:** O estudo ANDROMEDA-SHOCK é um estudo internacional, multicêntrico, randomizado e controlado comparando ressuscitação guiada pela perfusão periférica com ressuscitação guiada pelo lactato em pacientes com choque séptico, com a finalidade de testar a hipótese de que a ressuscitação guiada pela perfusão periférica associa-se a menor morbidade e mortalidade.

**Objetivo:** Relatar o plano de análise estatística para o estudo ANDROMEDA-SHOCK.

**Métodos:** Descrevemos o delineamento do estudo, os objetivos primário e secundários, pacientes, métodos de randomização, intervenções, desfechos e tamanho da amostra. Descrevemos nossos planos de análise estatística para os

desfechos primários, secundários e terciários. Também descrevemos as análises de subgrupos e sensibilidade. Finalmente, fornecemos detalhes para a apresentação dos resultados, inclusive modelos de tabelas para apresentar as características basais, a evolução das variáveis de hemodinâmica e perfusão, e os efeitos dos tratamentos nos desfechos.

**Conclusão:** Segundo as melhores práticas de pesquisa, relatamos nosso plano de análise estatística e plano de gestão de dados antes do fechamento da base de dados e do início da análise dos dados. Nossa expectativa é que este procedimento previna a ocorrência de vieses na análise e incrementalmente a utilidade dos resultados relatados.

**Descritores:** Perfusão periférica; Ressuscitação; Choque séptico; Análises estatísticas; Vies

## INTRODUÇÃO

O reconhecimento precoce da hipoperfusão tissular no choque séptico, assim como sua reversão, é fator prioritário na melhora das taxas de sobrevivência.<sup>(1)</sup> A hiperlactatemia tem sido tradicionalmente considerada um diferencial da hipóxia tissular em curso;<sup>(2)</sup> assim, a normalização dos níveis de lactato tem sido recomendada como meta para a ressuscitação.<sup>(3)</sup> No entanto, outras causas de hiperlactatemia não relacionadas com a hipoperfusão podem estar presentes em um número desconhecido de pacientes, o que conduz ao risco de ressuscitação excessiva.<sup>(4)</sup>

A perfusão periférica poderia ser utilizada como potencial meta alternativa para a ressuscitação.<sup>(5-8)</sup> O excelente prognóstico, associado com a recuperação do tempo de reenchimento capilar (TRC), seu curto tempo para resposta à



administração de fluidos, as relativas simplicidade e disponibilidade em locais com recursos limitados e sua capacidade de mudar de forma paralela com a perfusão de territórios fisiologicamente importantes constituem fortes razões para avaliar a utilidade do TRC como um guia para a ressuscitação de pacientes em choque séptico.

O ANDROMEDA-SHOCK é um estudo internacional, multicêntrico, randomizado e controlado para comparar a ressuscitação guiada pela perfusão periférica (RGPP) à ressuscitação guiada pelo lactato (RGL) em pacientes com choque séptico, para testar a hipótese de que a RGPP se associa a menores morbidade e mortalidade.

O presente artigo descreve o plano de análise estatística (PAE) para o estudo ANDROMEDA-SHOCK e tem a finalidade de prevenir a ocorrência de vieses na análise estatística decorrentes das análises exploratórias, após serem conhecidos os resultados do estudo. O PAE foi desenvolvido em conformidade com as diretrizes apropriadas<sup>(9)</sup> antes do fechamento da base de dados do estudo e o subsequente início das análises.

O nosso objetivo primário é determinar se, em pacientes com choque séptico, a RGPP se associa com menor taxa de mortalidade aos 28 dias em relação à RGL.

Nossos objetivos secundários são determinar se, em pacientes com choque séptico, a RGPP pode, em comparação à RGL, diminuir a mortalidade por todas as causas aos 90 dias; aumentar o número de dias sem necessidade de ventilação mecânica, o número de dias sem necessidade de terapia de substituição renal, e o número de dias sem necessidade de utilizar vasopressores dentro de 28 dias; diminuir a incidência de disfunção de órgão dentro das 72 horas; e diminuir o tempo de permanência na unidade de terapia intensiva (UTI) e no hospital.

## MÉTODOS

### Delineamento do estudo

O ANDROMEDA-SHOCK é um estudo prospectivo, multicêntrico, em grupos paralelos, randomizado, que compara um protocolo de 8 horas com RGPP à RGL em pacientes com choque séptico.<sup>(10)</sup> O estudo está sendo realizado em 26 UTI localizadas na Argentina, Chile, Equador, Colômbia e Uruguai. O protocolo do estudo (versão 1.0 de dezembro de 2016) foi publicado<sup>(11)</sup> e registrado no *site* ClinicalTrials.gov (NCT03078712). O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética de todas as instituições participantes. A figura 1 resume as principais intervenções do estudo.

### Randomização

Os pacientes elegíveis serão alocados aleatoriamente para os Grupos RGPP ou RGL. A RGPP terá como alvo a normalização do TRC. A RGL terá como alvo a normalização do lactato ou sua diminuição em mais de 20% por 2 horas, durante as 8 horas do período do estudo. Por meio de um programa de computador será gerada uma sequência de randomização para uma alocação em proporção 1:1. A designação ao grupo do estudo será obtida por meio de randomização com utilização de blocos de oito pacientes (sem estratificação). O sigilo da lista de randomização será mantido por meio de uma central de randomização. Os investigadores nos centros telefonarão para um representante do Centro de Coordenação do Estudo (CCE), que estará disponível 24 horas ao dia, 7 dias por semana, por meio de um número telefônico dedicado. O grupo ao qual o paciente for alocado só será revelado após o registro das informações no CCE. Esta medida previne que o investigador e a equipe médica possam prever o grupo de tratamento ao qual o paciente será alocado.

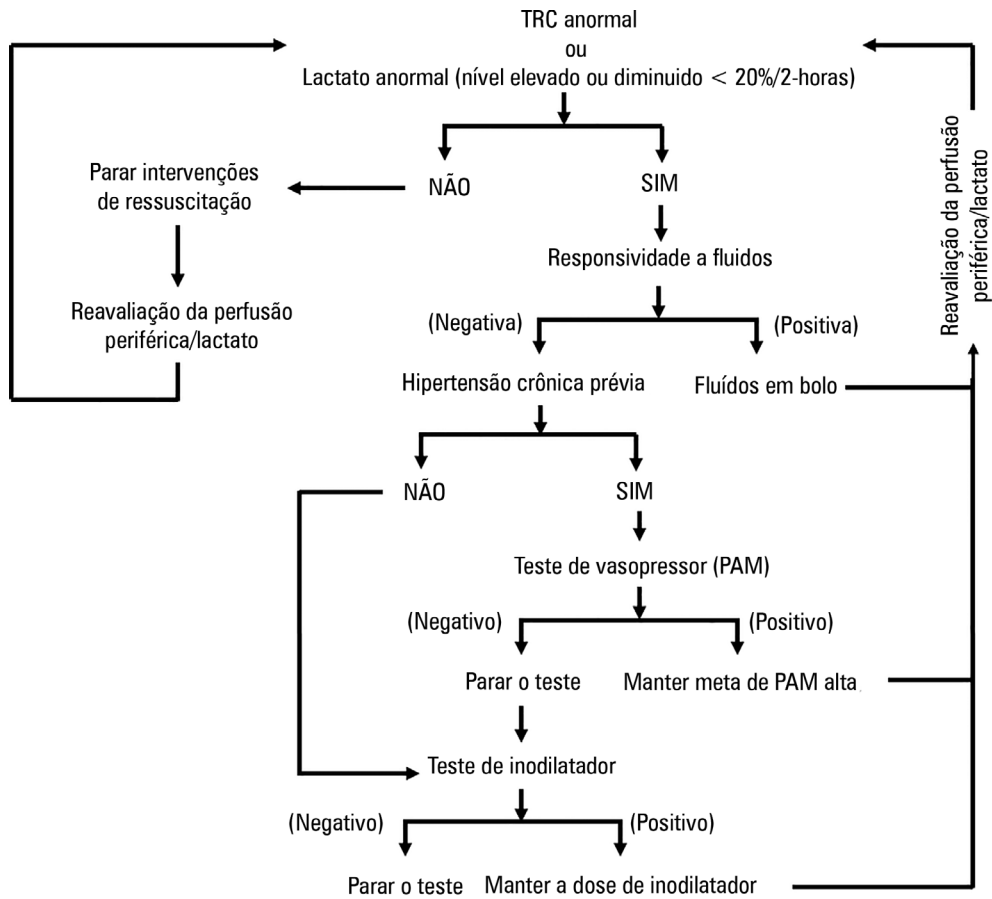
### Intervenções do estudo

Para ambos os grupos, será seguida uma abordagem sequencial de ressuscitação, conforme mostra a figura 1. O período de intervenção cobre as primeiras 8 horas após a randomização. Todos os demais tratamentos, durante e após o período de intervenção, ficarão a critério do médico responsável, segundo seus protocolos locais.

No Grupo RGPP, o TRC será medido a cada 30 minutos, até sua normalização. Após normalizado, o TRC será medido a cada hora até o final do protocolo de 8 horas. O tempo de reenchimento capilar é medido pela aplicação de pressão firme à face ventral da falange distal do dedo indicador, por meio de uma lâmina de vidro para microscopia. A pressão será aumentada até que a pele se mostre branca e, então, será mantida por 10 segundos. O tempo até a volta à cor normal da pele será registrado com auxílio de um cronômetro. Um TRC acima de 3 segundos será considerado anormal.<sup>(12)</sup>

No Grupo RGL, o lactato será avaliado a cada 2 horas durante o período de 8 horas do estudo.

A responsividade aos fluidos será avaliada por meio de uma abordagem estruturada delineada no protocolo, que inclui diferentes preditores (elevação passiva das pernas, teste de oclusão expiratória final, variação da pressão de pulso, variações respiratórias da veia cava inferior e tempo integral de velocidade aórtica) adaptados segundo as



**Figura 1** - Abordagem sequencial para ressuscitação. O processo se inicia com carga de fluidos, segundo a condição de responsividade a fluidos. Se a meta não for atingida, a segunda fase é o teste com vasopressor e, então, o teste com inodilatador. TRC - tempo de reenchimento capilar; PAM - pressão arterial média.

condições específicas do paciente (por exemplo, se o paciente está sob ventilação mecânica, se tem ritmo cardíaco irregular, síndrome do desconforto respiratório agudo - SDRA/baixa complacência do sistema respiratório).

Em pacientes de ambos os grupos que tiverem predição de resposta a fluidos, será iniciada a ressuscitação com fluidos (500mL de cristaloides em 30 minutos). A ressuscitação com fluidos é encerrada quando se atingirem critérios de segurança (isto é, aumento da pressão venosa central - PVC -  $\geq 5$ mmHg ou o paciente se tornar não responsivo a fluidos) ou o desfecho final for atingido. No Grupo RGPP o desfecho final é a normalização do TRC. No Grupo RGL, o desfecho final é a normalização do lactato ou seu decréscimo acima de 20% em relação ao valor prévio.

Será realizado um teste aberto com vasopressor, com a finalidade de aumentar a pressão arterial média (PAM) para níveis de 80 - 85mmHg, utilizando doses progressivamente maiores de norepinefrina em pacientes com histórico prévio de hipertensão crônica (conforme definido

pelo uso de medicamentos anti-hipertensivos antes da admissão e pela história clínica). O teste será realizado em ambos os grupos, quando a ressuscitação com fluidos não atingir a meta (isto é, persistência de TRC anormal ou diminuição insuficiente dos níveis de lactato) e o paciente não mais tiver sinais de responsividade a fluidos, ou quando a PVC tiver aumentado em  $\geq 5$ mmHg. Os desfechos serão novamente avaliados após atingir o alvo de PAM. Em pacientes no Grupo RGPP, os parâmetros serão novamente avaliados 1 hora após atingir o alvo de PAM; os pacientes no Grupo RGL serão reavaliados 2 horas após atingir o alvo de PAM. Se o teste com vasopressor for bem-sucedido (isto é, ocorrer melhora do TRC, e os alvos de lactato tiverem sido atingidos, respectivamente, nos Grupos RGPP e RGL), a norepinefrina será titulada para manter este nível de PAM durante todo o período do estudo. Se as metas não forem atingidas, se a dose de norepinefrina  $> 0,8$ mcg/kg/minuto, ou se ocorrerem efeitos adversos (por exemplo frequência cardíaca acima de 140bpm, arritmias ou isquemia cardíaca evidente), a dose

de norepinefrina será reduzida para o nível em que se encontrava antes do teste com vasopressor, e o protocolo prosseguirá para a próxima fase.

Será iniciado um teste aberto com dobutamina (dose fixa, 5mcg/kg/minuto) ou milrinona (dose fixa, 0,25mcg/kg/minuto), a critério do médico responsável, nos pacientes não hipertensos com persistência de TRC anormal ou não obtenção das metas de lactato em pacientes com ausência de responsividade a fluidos, ou quando as medidas de segurança para ressuscitação forem atingidas. Caso o teste com vasopressor não tenha sucesso em pacientes previamente hipertensos, será conduzido o mesmo teste aberto com dobutamina/milrinona. A meta (correção do TRC ou redução do lactato conforme o grupo) será reavaliada, de forma similar à do teste com vasopressor. Caso a meta não seja obtida, o uso de dobutamina/milrinona será descontinuado e não será tomada qualquer outra ação durante o período do estudo, exceto quanto à reavaliação da responsividade a fluidos a cada hora e ao reinício da administração de fluidos, quando apropriado. Nos casos em que a dobutamina ou a milrinona forem eficazes, a infusão será mantida durante o período do estudo. Como medida de segurança, a administração de inodiladores será cessada caso a frequência cardíaca aumente em mais de 15%, ou se surgirem arritmias, isquemia ou hipotensão.

O protocolo pode ser cessado a qualquer momento por questões de segurança, caso o médico responsável observe que o paciente desenvolveu complicações imprevistas e graves, ou evoluiu para choque refratário, condições que em sua avaliação demandam liberação da conduta.

### Tamanho da amostra

Demonstrou-se que mortalidade em pacientes com disfunção circulatória e aumento dos níveis de lactato é superior a 40%.<sup>(12)</sup> Além disto, observou-se, em diversos estudos, que a perfusão periférica anormal se associa com níveis de mortalidade superiores a 40%, enquanto um TRC normal na fase inicial do choque séptico tem se associado com mortalidade abaixo dos 10%.<sup>(13,14)</sup> Nossa previsão é de uma taxa de mortalidade aos 28 dias de 45% no Grupo RGL de nosso estudo.

Pre vemos que um tamanho total de amostra de 420 pacientes (210 por grupo) fornecerá um poder estatístico de aproximadamente 90%, para detecção de uma redução da mortalidade aos 28 dias de 45% para 30%, quando se analisam os dados com utilização do princípio de intenção de tratar (ITT), com um nível alfa bicaudal de 5%. Consideramos redução de 15% (33% de redução do risco relativo) na mortalidade como de importante

valor clínico, como se observou nos primeiros estudos de ressuscitação.<sup>(14)</sup> Adicionalmente, este tamanho de efeito é plausível, pois a limitação da administração de fluidos demonstrou diminuir a falência de órgãos, que é o principal determinante de óbito em pacientes sépticos.<sup>(8)</sup>

No entanto, utilizamos uma abordagem adaptativa,<sup>(15)</sup> que permitirá uma nova estimativa do tamanho da amostra na análise interina pré-planejada após se atingir o recrutamento de 75% da amostra. Planejou-se nova estimativa do tamanho da amostra a ser conduzida pelo comitê independente de monitoramento de dados e segurança (DSMC) apenas no caso de o efeito do tamanho da amostra observado na análise interina estar entre 10% e 15% de redução absoluta da mortalidade (zona promissora), em favor do Grupo RGPP em comparação ao Grupo RGL.<sup>(15)</sup> Definiu-se a zona favorável como uma diferença absoluta superior a 15% (poder condicional > 90%) e a zona desfavorável como uma diferença absoluta inferior a 10% (poder condicional < 61%) na análise interina.

Calculamos as características operacionais desta estratégia ao conduzir simulações com 200 estudos. Sem adaptação, o poder condicional para a zona favorável é entre 61% e 90%. Em caso de a análise interina do estudo se enquadrar na zona favorável, a adaptação do tamanho da amostra para até 840 pacientes aumentaria o poder condicional. Considerando-se um tamanho real do efeito de 15%, a probabilidade de atingir a zona favorável é de 22%, e o poder condicional médio aumentaria para > 90%. Considerando-se um efeito verdadeiro de 10%, a probabilidade de atingir a zona favorável é de 40%, e o poder condicional médio aumentaria para > 80%.

A análise interina foi realizada em 2 de fevereiro de 2018, e o DSMC recomendou a continuação do estudo sem modificações.

### Formato

O delineamento do estudo teve como alvo demonstrar a superioridade da RGPP sobre a RGL em termos de mortalidade aos 28 dias e outros desfechos secundários e terciários.

### Análises estatísticas interinas

Foram realizadas análises interinas após a inclusão dos primeiros 100 pacientes, e quando 75% do tamanho da amostra (300 pacientes) for atingido. Apenas o DSMC independente teve acesso aos resultados dessas análises. O DSMC é constituído por cinco médicos especialistas e experientes em terapia intensiva e triagem, e um estatístico sênior. O DSMC estabeleceu *a priori* um guia estatístico

para cancelamento do estudo segundo a eficácia, segurança ou futilidade. Após as análises, o DSMC recomendou que o estudo deve continuar sem alterações.

### **Momento da análise final**

Todos os resultados serão analisados simultaneamente após se ter completado o seguimento de todos os pacientes por 90 dias, e a base de dados ser encerrada.

### **Momento das avaliações de desfecho**

Avaliaremos os desfechos após 8, 24, 48 e 72 horas, quando da alta hospitalar e após 28 e 90 dias.

### **Princípios estatísticos**

#### ***Intervalos de confiança e valores de p***

Apresentaremos intervalos de confiança de 95% (IC95%) para estimativas do efeito para todos os desfechos primário e secundários. Todos os testes de hipótese serão bicaudais com alfa de 5%. Não ajustaremos os valores de p e nem os intervalos de confiança para a análise dos desfechos primário ou secundários. Assim, todos os resultados dos desfechos secundários devem ser interpretados como exploratórios.

#### **Adesão e desvios do protocolo**

Relataremos os números e porcentagens de falta de adesão ao tratamento alocado por randomização.

Os desvios do protocolo serão avaliados e registrados pelos coordenadores locais em cada centro. Definem-se desvios importantes como inclusão equivocada (erro na avaliação dos critérios de inclusão e exclusão) ou procedimentos inadequados de ressuscitação durante o período do estudo.

#### **Populações da análise**

Todas as análises serão realizadas segundo o ITT. Assim, os pacientes serão analisados nos grupos aos quais foram designados pela randomização.

#### **População do estudo**

#### ***Dados de triagem***

Em todas as UTIs participantes, será realizada uma triagem ativa diária quanto a pacientes potencialmente elegíveis. Os pacientes triados incluirão todos os pacientes

admitidos às UTIs participantes com critérios para choque séptico ou que desenvolverem esses critérios durante sua permanência na UTI.<sup>(10)</sup> Os pacientes serão incluídos ou excluídos do estudo, e as razões para a exclusão serão registradas e comunicadas ao CCE semanalmente.

### ***Elegibilidade***

Serão considerados elegíveis os pacientes consecutivos adultos ( $\geq 18$  anos de idade) com choque séptico admitidos à unidade de terapia intensiva. Define-se choque séptico como infecção suspeita ou confirmada mais hiperlactatemia ( $\geq 2,0$ mmol/L) e necessidade de utilizar vasopressores para tratamento de hipotensão refratária.<sup>(10)</sup> Esta última se caracteriza por pressão arterial sistólica (PAS)  $< 90$ mmHg ou PAM  $< 65$ mmHg após carga intravenosa de fluidos de pelo menos 20mL/kg, administrada em um período de 60 minutos.

Os pacientes serão excluídos em caso de gravidez; previsão de procedimentos cirúrgicos ou de diálise durante as primeiras 8 horas após o diagnóstico de choque séptico; condição de não ressuscitar; sangramento ativo; neoplasia maligna hematológica; presença concomitante de SDRA; e duração de mais de 4 horas após o início dos critérios para choque séptico.

### **Recrutamento**

A figura 2 apresenta as informações que serão incluídas em um fluxograma CONSORT.

### **Retirada/seguimento**

Tabularemos o número de pacientes cujo consentimento para tomar parte no estudo foi retirado, tanto pelo paciente quanto por seu representante legal. Quando for retirado o consentimento para participação no estudo, tentaremos obter o consentimento para colher e analisar os dados do seguimento. Estes casos também deverão ser relatados.

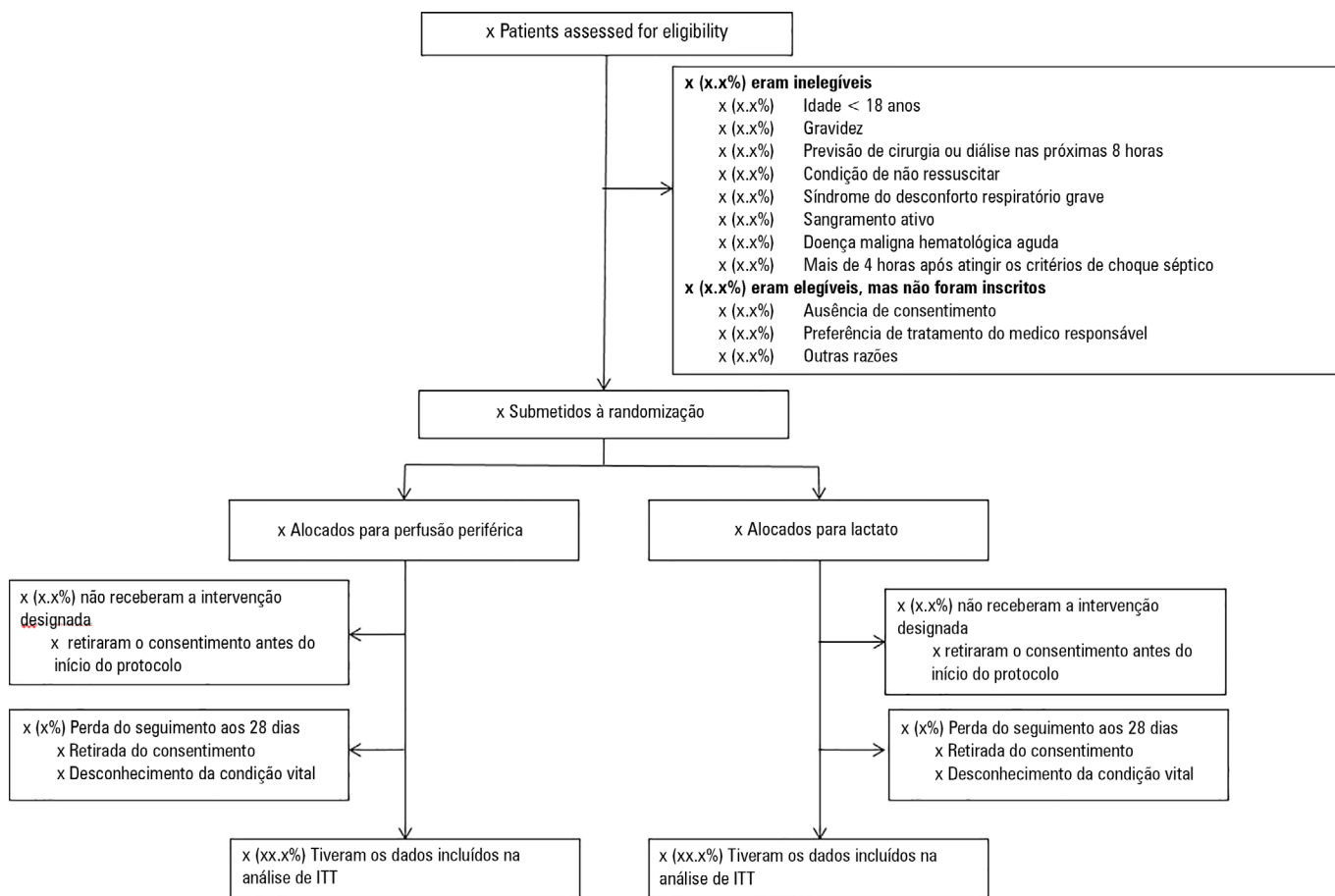
### **Características basais dos pacientes**

As características basais a serem registradas durante o estudo serão apresentadas conforme mostra a tabela modelo 1.

### **Análise**

#### ***Definições de desfechos***

Nosso desfecho primário é a mortalidade por todas as causas dentro de 28 dias.



**Figura 2** - Fluxograma de pacientes no estudo ANDROMEDA-SHOCK. ITT - intenção de tratar.

Nossos desfechos secundários são:

- Mortalidade por todas as causas dentro de 90 dias.
- Dias sem necessidade de ventilação mecânica durante os primeiros 28 dias após a randomização. Define-se 1 dia sem necessidade de ventilação mecânica como ausência da necessidade de utilizar ventilação mecânica invasiva em qualquer momento de 1 dado dia.
- Dias sem necessidade de utilizar terapia de substituição renal, durante os primeiros 28 dias após a randomização.
- Dias sem necessidade de utilizar vasopressores durante os primeiros 28 dias após a randomização.
- Disfunção de órgãos conforme avaliação pelo escore *Sepsis Organ Failure Assessment* (SOFA) 72 horas após a randomização.<sup>(16)</sup>
- Tempo de permanência na UTI e no hospital, truncado a 90 dias.

Nosso desfechos exploratórios terciários são:

- Quantidade de fluidos de ressuscitação administrados nas primeiras 8 e 24 horas após a randomização.
- Total do balanço hídrico nas primeiras 8, 24, 48 e 72 horas.
- Ocorrência de hipertensão intra-abdominal durante as primeiras 72 horas após a randomização (%).
- Uso de terapia de substituição renal (%) dentro de 28 dias.
- Mortalidade no hospital, truncada a 90 dias.

O protocolo não solicita mensuração sistematizada da pressão intra-abdominal. Assim, a pressão intra-abdominal foi medida segundo o critério do médico, em casos de suspeita de hipertensão intra-abdominal.

### Métodos de análise

A distribuição contínua será avaliada por inspeção visual dos histogramas e pela condução de testes de

**Tabela 1 - Características basais dos pacientes**

Característica	Ressuscitação tendo como meta a perfusão periférica (n = xxx)	Ressuscitação tendo como meta o lactato (n = xxx)
Idade (anos)	xx,x (xx,x)	xx,x (xx,x)
Feminino	xxx (xx,x)	xxx (xx,x)
Escore de comorbidade de Charlson	xx (xx a xx)	xx (xx a xx)
APACHE-II	xx (xx a xx)	xx (xx a xx)
SOFA	xx (xx a xx)	xx (xx a xx)
Origem do choque séptico		
Pneumonia	xxx (xx,x)	xxx (xx,x)
Infecção do trato urinário	xxx (xx,x)	xxx (xx,x)
Infecção intra-abdominal	xxx (xx,x)	xxx (xx,x)
Infecção da pele ou tecidos moles	xxx (xx,x)	xxx (xx,x)
Outra origem	xxx (xx,x)	xxx (xx,x)
Infecção com foco desconhecido	xxx (xx,x)	xxx (xx,x)
Variáveis hemodinâmicas e relacionadas à perfusão		
Frequência cardíaca (bpm)	xx,x (xx,x)	xx,x (xx,x)
Pressão arterial média (mmHg)	xx,x (xx,x)	xx,x (xx,x)
Dose de norepinefrina (mcg/kg/minuto)	x,xx (x,xx)	x,xx (x,xx)
Pressão venosa central (mmHg)	xx,x (xx,x)	xx,x (xx,x)
Lactato sérico (mmol/L)	x,xx (x,xx)	x,xx (x,xx)
Saturação venosa central de oxigênio	xx,x (xx,x)	xx,x (xx,x)
Gradiente venoarterial de PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	xx,x (xx,x)	xx,x (xx,x)
Tempo de reenchimento capilar (segundos)	x (x a x)	x (x a x)
Escore de livedo	x (x a x)	x (x a x)
Dados iniciais do controle		
Tempo entre o cumprimento dos critérios de inclusão até a randomização (minutos)	xx (xx)	xx (xx)
Carga de fluidos endovenosos antes da randomização (mL)	xxxx (xxxx)	xxxx (xxxx)
Tempo entre o diagnóstico de choque séptico e a primeira dose de antibióticos (minutos)	xxx (xxx)	xxx (xxx)

SOFA - *Sepsis Organ Failure Assessment*; APACHE - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; PaCO<sub>2</sub> - pressão parcial de dióxido de carbono. Resultados expressos como n (%), média (desvio padrão), mediana (intervalo interquartil).

normalidade de D’Agostino-Pearson. As variáveis serão expressas como contagens e porcentagens, a média e o desvio padrão (DP), ou a mediana e variação interquartil (IQR). Sempre que apropriado, isto será apresentado conforme as tabelas modelo 1 a 3, que pretendemos incluir na publicação dos principais resultados.

A evolução das variáveis hemodinâmicas e de perfusão em ambos os grupos, durante o estudo, será apresentada conforme a tabela modelo 2. Prepararemos modelos lineares mistos para as variáveis contínuas, para lidar com as mensurações repetidas de um mesmo paciente. As variáveis binárias serão testadas com utilização de modelos mistos de regressão logística e as variáveis contínuas com distribuição assimétrica, como os escores de lactato e livedo, utilizaremos a distribuição que melhor se adaptar aos dados.

Avaliaremos os efeitos da RGPP em comparação à RGL no desfecho primário com utilização de modelos de risco proporcional e Cox, com ajustes para cinco covariáveis basais pré-especificadas: escore *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE II), escore SOFA, nível de lactato, TRC e origem da infecção, como efeitos fixos (nível individual). Os resultados serão relatados como taxas de risco com IC95% e valores de p. Devemos apresentar também curvas de Kaplan-Meier.

Os efeitos dos desfechos secundários e terciários serão apresentados como taxas de risco para mortalidade por todas as causas aos 90 dias e uso de terapia de substituição renal dentro de 28 dias ou a diferença em termos de risco para todos os outros desfechos binários, juntamente dos IC95% e valores de p (calculados com teste exato de

**Tabela 2** - Evolução das variáveis hemodinâmicas e de perfusão, desde o basal até 72 horas nos grupos de ressuscitação, considerando meta de perfusão periférica e ressuscitação, com base em meta de lactato

Variável	Grupo	Basal	2 horas	4 horas	8 horas	24 horas	48 horas	72 horas
Número de pacientes	RGPP	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx
	RGL	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx
Frequência cardíaca (bpm), média	RGPP	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx
	RGL	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx
	Valor de p	-	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx
Pressão arterial sistólica (mmHg), média	RGPP	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx
	RGL	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx
	Valor de p	-	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx
Pressão arterial diastólica (mmHg), média	RGPP	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx
	RGL	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx
	Valor de p	-	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx
Pressão arterial média (mmHg), média	RGPP	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx
	RGL	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx
	Valor de p	-	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx
Dose de norepinefrina (mcg/kg/min), média	RGPP	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx
	RGL	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx
	Valor de p	-	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx
Uso de norepinefrina, n, %	RGPP	xx (xx,x)	xx (xx,x)	xx (xx,x)	xx (xx,x)	xx (xx,x)	xx (xx,x)	xx (xx,x)
	RGL	xx (xx,x)	xx (xx,x)	xx (xx,x)	xx (xx,x)	xx (xx,x)	xx (xx,x)	xx (xx,x)
	Valor de p	-	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx
Diurese (mL, total no período prévio), média	RGPP	-	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx
	RGL	-	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx
	Valor de p	-	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx
Lactato (mmol/L) média	RGPP	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx
	RGL	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx
	Valor de p	-	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx
Tempo de reenchimento capilar (segundos), mediana	RGPP	x	x	x	x	x	x	x
	RGL	x	x	x	x	x	x	x
	Valor de p	-	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx
Saturação venosa central de oxigênio, média, %	RGPP	xx	-	-	xx	xx	xx	xx
	RGL	xx	-	-	xx	xx	xx	xx
	Valor de p	-	-	-	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx
Delta PaCO <sub>2</sub> (mmHg), média	RGPP	xx,x	-	-	xx,x	xx,x	xx,x	xx,x
	RGL	xx,x	-	-	xx,x	xx,x	xx,x	xx,x
	Valor de p	-	-	-	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx
Escore de livedo, mediana	RGPP	x	-	-	x	x	x	x
	RGL	x	-	-	x	x	x	x
	Valor de p	-	-	-	x,xx	x,xx	x,xx	x,xx

RGPP - ressuscitação com base em meta de perfusão periférica; RGL - ressuscitação com base em meta de lactato; delta PaCO<sub>2</sub> - gradiente de PaCO<sub>2</sub> venoarterial.



**Tabela 3** - Desfechos dos pacientes tratados com ressuscitação com base em meta de perfusão periférica em comparação àqueles tratados com ressuscitação com base em meta de lactato

Desfecho	Ressuscitação com base em meta de perfusão periférica (n=xxx)	Ressuscitação com base em meta de lactato (n=xxx)	Tipo de estimativa do efeito	Estimativa do efeito (IC95%)	Valor de p
Desfecho primário					
Óbito dentro de 28 dias	xx (xx,x)	xx (xx,x)	Proporção de risco	x,xx (x,xx a x,xx)	x,xx
Desfechos secundários					
Óbito dentro de 90 dias	xx (xx,x)	xx (xx,x)	Proporção de risco	x,xx (x,xx a x,xx)	x,xx
Dias sem necessidade de ventilação mecânica dentro de 28 dias	xx,x	xx,x	Diferença média	x,x (x,x)	x,xx
Dias sem necessidade de terapia de substituição renal dentro de 28 dias	xx,x	xx,x	Diferença média	x,x (x,x)	x,xx
Dias sem necessidade de vasopressor dentro de 28 dias	xx,x	xx,x	Diferença média	x,x (x,x)	x,xx
SOFA					
SOFA a 8 horas	x,x	x,x	Diferença média	x,x (x,x)	x,xx
SOFA a 24 horas	x,x	x,x	Diferença média	x,x (x,x)	x,xx
SOFA a 48 horas	x,x	x,x	Diferença média	x,x (x,x)	x,xx
SOFA a 72 horas	x,x	x,x	Diferença média	x,x (x,x)	x,xx
Tempo de permanência na UTI (dias)	x,x	x,x	Diferença média	x,x (x,x)	x,xx
Tempo de permanência no hospital (dias)	x,x	x,x	Diferença média	x,x (x,x)	x,xx
Desfechos terciários					
Quantidade de fluidos para ressuscitação (mL)					
A 8 horas	xxxx (xxxx)	xxxx (xxxx)	Diferença média	xxx (xxx a xxx)	x,xx
A 24 horas	xxxx (xxxx)	xxxx (xxxx)	Diferença média	xxx (xxx a xxx)	x,xx
Balço hídrico total (mL)					
A 8 horas	xxxx (xxxx)	xxxx (xxxx)	Diferença média	xxx (xxx a xxx)	x,xx
A 24 horas	xxxx (xxxx)	xxxx (xxxx)	Diferença média	xxx (xxx a xxx)	x,xx
A 72 horas	xxxx (xxxx)	xxxx (xxxx)	Diferença média	xxx (xxx a xxx)	x,xx
Hipertensão intra-abdominal	xx (x,x)	xx (x,x)	Diferença de risco	x,x (x,x a x,x)	x,xx
Uso de terapia de substituição renal	xx (x,x)	xx (x,x)	Diferença de risco	x,x (x,x a x,x)	x,xx
Mortalidade hospitalar	xxx (xx,x)	xxx (xx,x)	Diferença de risco	x,x (x,x a x,x)	x,xx

IC95% - intervalo de confiança de 95%; UTI – unidade de terapia intensiva; SOFA - *Sepsis Organ Failure Assessment*. Resultados expressos como n (%) e média (desvio padrão).

Fisher), como mostra a tabela modelo 3. O efeito sobre a mortalidade por todas as causas aos 90 dias e a necessidade de terapia de substituição renal dentro de 28 dias serão avaliadas com um modelo de risco proporcional de Cox sem ajuste para as covariáveis basais.

Estimaremos os efeitos sobre o número de dias sem necessidade de ventilação mecânica e o número de dias sem necessidade de terapia de substituição renal, e os número de dias sem necessidade de utilizar vasopressores por 28 dias com utilização de modelos lineares generalizados, utilizando a distribuição que melhor se adaptar aos dados (possivelmente distribuição truncada de Poisson). Os efeitos sobre disfunções de órgãos após 72 horas (conforme avaliado com o escore SOFA) serão calculados com modelos lineares generalizados com a distribuição que melhor se adaptar aos dados, com ajuste para o nível basal do escore

SOFA. Os efeitos sobre outros desfechos contínuos, como tempo de permanência na UTI e no hospital, quantidade de líquidos administrados para ressuscitação, e balanço hídrico, também serão calculados com modelos lineares generalizados e utilização da distribuição que melhor se adaptar aos dados (normal, gama, Gauss invertida, ou outra), sem ajustes para as covariáveis.

### Análises de subgrupos

Utilizaremos o modelo de riscos proporcionais de Cox ajustado para as covariáveis basais (o mesmo que para as análises principais) para avaliar interações entre efeitos do tratamento e os seguintes subgrupos pré-especificados: pacientes com lactato acima de 4,0mmol/L em comparação  $\leq$  4,0mmol/L); pacientes sem origem confirmada da infecção (já que isto poderia levar a incluir equivocadamente

outros pacientes críticos) em comparação aos com confirmação da origem da infecção; pacientes com escores APACHE II < 10 em comparação a pacientes com escore APACHE II igual ou 25; pacientes com escore SOFA menor do que 10 em comparação aos com escore SOFA  $\geq$  10; pacientes com diferença > 10% nos níveis de lactato entre a primeira mensuração e o nível basal, no início do estudo.

### **Análise de sensibilidade**

Avaliaremos o efeito da RGPP em comparação com a RGL na mortalidade aos 28 dias com utilização de um modelo de fragilidade de Cox, tendo o centro como o efeito ao acaso, e ajustaremos para as mesmas covariáveis basais da análise principal (escore APACHE II, escore SOFA, nível de lactato, TRC e origem da infecção).

### **Riscos**

Os desfechos primários, secundários e terciários têm a intenção de refletir os riscos dos potenciais resultados da utilização da abordagem de RGPP em comparação à RGL para tratamento do choque séptico.

### **Dados faltantes**

O desfecho primário (mortalidade aos 28 dias) será tratado como um desfecho tipo tempo até o evento e relatado em modelos de risco proporcional de Cox; pacientes sem informações de seguimento serão registrados conforme o último momento de contato. Utilizaremos métodos de imputação múltipla para avaliar o efeito do tratamento no desfecho primário nos casos sem qualquer informação de seguimento. Como análise de sensibilidade, também avaliaremos o efeito no desfecho primário com utilização de dados completos dos casos.

### **Programa estatístico**

As análises serão conduzidas com utilização do programa de computador R (R Core Team, 2017, Viena, Áustria).

### **CONCLUSÃO**

Em conformidade com as melhores práticas em pesquisa, relatamos nosso plano de análise estatística e plano de gestão de dados antes do fechamento da base de dados e início da análise dos dados. Nossa expectativa é que esta prática prevenirá vieses na análise e incrementará a utilidade dos resultados a ser relatados.

### **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos o apoio do Departamento de Medicina Interna da Facultad de Medicina da Pontificia Universidad Católica do Chile.

### **Contribuição dos autores**

G Hernández, AB Cavalcanti, e J Bakker são responsáveis por todo o manuscrito; J Bakker, JL Teboul, G Hernández, G Ospina-Tascón, A Dubin, G Friedman, M Ceconi, FJ Hurtado, AB Cavalcanti, R Castro, L Alegría, e LP Damiani delinearam o estudo. Todos os autores ajudarão na interpretação dos dados e na redação do manuscrito final. Todos os autores leram e aprovaram este manuscrito final.

### **Os investigadores do ANDROMEDA-SHOCK incluem**

**Comitês de redação e diretivo:** Glenn Hernandez (presidente), Gustavo Ospina-Tascón, Alexandre Biasi Cavalcanti, Arnaldo Dubin, Francisco Javier Hurtado, Gilberto Friedman, Ricardo Castro, Leyla Alegría, Jean-Louis Teboul, Maurizio Ceconi, Lucas Petri Damiani, e Jan Bakker (presidente adjunto).

## **ABSTRACT**

**Background:** ANDROMEDA-SHOCK is an international, multicenter, randomized controlled trial comparing peripheral perfusion-targeted resuscitation to lactate-targeted resuscitation in patients with septic shock in order to test the hypothesis that resuscitation targeting peripheral perfusion will be associated with lower morbidity and mortality.

**Objective:** To report the statistical analysis plan for the ANDROMEDA-SHOCK trial

**Methods:** We describe the trial design, primary and secondary objectives, patients, methods of randomization, interventions, outcomes, and sample size. We describe our planned statistical analysis for the primary, secondary and

tertiary outcomes. We also describe the subgroup and sensitivity analyses. Finally, we provide details for presenting our results, including mock tables showing baseline characteristics, the evolution of hemodynamic and perfusion variables, and the effects of treatments on outcomes.

**Conclusion:** According to the best trial practice, we report our statistical analysis plan and data management plan prior to locking the database and initiating the analyses. We anticipate that this procedure will prevent analysis bias and enhance the utility of the reported results.

**Keywords:** Peripheral perfusion; Resuscitation; Shock, septic; Statistical analysis; Bias

## REFERÊNCIAS

1. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1726-34.
2. Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn RJ, Vincent JL. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg*. 1996;171(2):221-6.
3. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-77.
4. Hernandez G, Bruhn A, Castro R, Regueira T. The holistic view on perfusion monitoring in septic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2012;18(3):280-6.
5. Lima A, Bakker J. Clinical assessment of peripheral circulation. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(3):226-31.
6. Hernandez G, Pedreros C, Veas E, Bruhn A, Romero C, Rovegno M, et al. Evolution of peripheral vs metabolic perfusion parameters during septic shock resuscitation. A clinical-physiologic study. *J Crit Care*. 2012;27(3):283-8.
7. Ait-Oufella H, Bige N, Boelle PY, Pichereau C, Alves M, Bertinchamp R, et al. Capillary refill time exploration during septic shock. *Intensive Care Med*. 2014;40(7):958-64.
8. van Genderen ME, Engels N, van der Valk RJ, Lima A, Klijn E, Bakker J, et al. Early peripheral perfusion-guided fluid therapy in patients with septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(4):477-80.
9. Gamble C, Krishan A, Stocken D, Lewis S, Juszczak E, Doré C, et al. Guidelines for the Content of Statistical Analysis Plans in Clinical Trials. *JAMA*. 2017;318(23):2337-43.
10. 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.
11. Hernandez G, Cavalcanti AB, Ospina-Tascón G, Zampieri FG, Dubin A, Hurtado FJ, et al. Early goal-directed therapy using a physiological holistic view: the ANDROMEDA-SHOCK-a randomized controlled trial. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):52.
12. Lara B, Enberg L, Ortega M, Leon P, Kripper C, Aguilera P, et al. Capillary refill time during fluid resuscitation in patients with sepsis-related hyperlactatemia at the emergency department is related to mortality. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188548.
13. Ait-Oufella H, Lemoine S, Boelle PY, Galbois A, Baudel JL, Lemant J, et al. Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med*. 2011;37(5):801-7.
14. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1368-77.
15. Bhatt DL, Mehta C. Adaptive designs for clinical trials. *N Engl J Med*. 2016;375(1):65-74.
16. 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.