

Lucas Petri Damiani¹, Otavio Berwanger¹, Denise Paisani¹, Lígia Nasi Laranjeira¹, Erica Aranha Suzumura¹, Marcelo Britto Passos Amato², Carlos Roberto Ribeiro Carvalho², Alexandre Biasi Cavalcanti¹ em nome dos investigadores do ART

Plano de análise estatística para o *Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial* (ART). Ensaio controlado randomizado

Statistical analysis plan for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART). A randomized controlled trial

RESUMO

Fundamentação: O estudo *Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial* (ART) é um ensaio clínico internacional, multicêntrico, randomizado, pragmático e controlado com ocultação da alocação que envolve 120 unidades de terapia intensiva no Brasil, Argentina, Colômbia, Espanha, Itália, Polônia, Portugal, Malásia e Uruguai, com o objetivo primário de determinar se o recrutamento alveolar gradual máximo associado com titulação da pressão positiva expiratória final, ajustada segundo a complacência estática do sistema respiratório (estratégia ART), é capaz de aumentar, quando comparada aos resultados do tratamento convencional (estratégia ARDSNet), a sobrevivência em 28 dias de pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo.

Objetivo: Descrever o processo de gerenciamento dos dados e o plano de análise estatística em um ensaio clínico internacional.

Métodos: O plano de análise estatística foi delineado pelo comitê executivo e revisado pelo comitê diretivo do ART. Foi oferecida uma visão geral do

delineamento do estudo, com foco especial na descrição de desfechos primário (sobrevivência aos 28 dias) e secundários. Foram descritos o processo de gerenciamento dos dados, o comitê de monitoramento de dados, a análise interina e o cálculo do tamanho da amostra. Também foram registrados o plano de análise estatística para os desfechos primário e secundários, e os subgrupos de análise pré-especificados. Detalhes para apresentação dos resultados, inclusive modelos de tabelas para as características basais, adesão ao protocolo e efeito nos desfechos clínicos, foram fornecidos.

Conclusão: Em acordo com as melhores práticas em ensaios clínicos, submetemos nossos planos de análise estatística e de gerenciamento de dados para publicação antes do fechamento da base de dados e início das análises. Antecipamos que este documento deve prevenir viés em análises e incrementar a utilidade dos resultados a serem relatados.

Registro do estudo: Número no registro ClinicalTrials.gov NCT01374022.

Descritores: Síndrome do desconforto respiratório do adulto; Respiração por pressão positiva; Paciente grave

1. HCor Research Institute - São Paulo (SP), Brasil.

2. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 19 de maio de 2017

Aceito em 1 de junho de 2017

Autor correspondente:

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

Editor responsável: Thiago Costa Lisboa

DOI: 10.5935/0103-507X.20170024

INTRODUÇÃO

O colapso alveolar com diminuição do tamanho funcional do pulmão (“pulmão de bebê”) é característico da síndrome da angústia respiratória aguda (SARA).⁽¹⁾ Embora o uso de ventilação mecânica seja necessário para dar suporte à vida em pacientes com SARA moderada a grave, ela pode danificar os pulmões por intermédio de dois mecanismos: (1) sobredistensão e (2) abertura e fechamento cíclicos de pequenas vias aéreas e alvéolos (atelectrauma).⁽²⁾

A ventilação mecânica, com baixos volumes correntes e baixos níveis de pressão positiva expiratória final (PEEP), diminui, porém não elimina a lesão pulmonar induzida pela ventilação (LPIV).^(3,4) A abertura e o fechamento cíclicos de unidades pulmonares persiste, mesmo com o uso desta estratégia.⁽⁵⁾ A finalidade das manobras de recrutamento e titulação da PEEP é abrir as unidades colapsadas e mantê-las abertas, minimizando a ocorrência de atelectrauma e, possivelmente, a sobredistensão dinâmica.⁽⁶⁾ Em sua maioria, os pacientes com SARA há menos de 72 horas são altamente responsivos às manobras de recrutamento, sendo incomum a ocorrência de eventos adversos sérios,^(7,8) mas os efeitos das manobras de recrutamento e titulação da PEEP nos desfechos clínicos da SARA são incertos. Uma revisão sistemática com metanálise de estudos que avaliaram manobras de recrutamento sugeriu uma redução da mortalidade, mas a qualidade da evidência é limitada, em razão do alto risco de viés na maioria dos estudos primários e do uso variável de cointervenções, como titulação da PEEP.⁽⁹⁾

O ART (*Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial*) é um ensaio clínico internacional, multicêntrico, randomizado, controlado, que compara duas estratégias: o recrutamento pulmonar máximo associado com titulação da PEEP, ajustada segundo a complacência estática do sistema respiratório, e a abordagem convencional (protocolo ARDSNet) para pacientes com SARA moderada a grave.

Este artigo apresenta o plano de análise estatística para o ART, com o objetivo de prevenir a ocorrência de viés na análise estatística proveniente de análises exploratórias após se conhecerem os resultados do estudo. O plano de análise estatística foi desenvolvido antes do fechamento da base de dados do estudo e subsequente início da análise dos dados.

O objetivo primário do ART é determinar se o recrutamento alveolar associado com titulação da PEEP ajustada segundo a complacência estática do sistema respiratório (estratégia ART) aumenta a taxa de sobrevivência em 28 dias de pacientes com SARA moderada a grave, em comparação com o tratamento convencional (estratégia ARDSNet).

MÉTODOS

O ART é um ensaio clínico internacional, multicêntrico, randomizado, pragmático e controlado com ocultação da alocação e análise por intenção de tratar, que compara a estratégia de recrutamento pulmonar máximo com titulação da PEEP ajustada segundo a complacência estática do sistema respiratório (estratégia ART) à abordagem ARDSNet para pacientes com SARA moderada a grave. O estudo está sendo conduzido em 120 unidades

de terapia intensiva dos seguintes países: Brasil, Argentina, Colômbia, Espanha, Itália, Polônia, Portugal, Malásia e Uruguai. O protocolo do estudo foi publicado previamente e encontra-se registrado sob o número NCT01374022 no ClinicalTrials.gov.⁽¹⁰⁾ O protocolo foi aprovado pelos Comitês de Ética de todas as instituições participantes.

A elegibilidade é avaliada em duas fases: triagem e definição da elegibilidade. Na fase de triagem, os pacientes são considerados para inclusão no estudo caso estejam recebendo ventilação mecânica invasiva e tenham SARA há menos de 72 horas. Todos os critérios a seguir precisam ser cumpridos: insuficiência respiratória de início agudo; infiltrado pulmonar bilateral na radiografia de tórax compatível com edema pulmonar; hipoxemia grave, definida como proporção entre a pressão parcial de oxigênio no sangue arterial e a fração inspirada de oxigênio ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 200 na gasometria arterial há menos de 72 horas; ausência de hipertensão atrial esquerda com base na avaliação da equipe médica (sinais clínicos e ecográficos); e presença de um fator de risco para lesão pulmonar. Os critérios para exclusão são os seguintes (paciente excluído na presença de qualquer dos critérios): idade inferior a 18 anos; uso de fármacos vasoconstritores em doses crescentes nas últimas 2 horas ($\geq 0,2\text{mcg/kg}$ por minuto de norepinefrina, ou $\geq 5\text{mcg/kg}$ por minuto de dopamina), ou pressão arterial média inferior a 65mmHg; contraindicação para hipercapnia com hipertensão intracraniana ou síndrome coronária aguda; pneumotórax, enfisema subcutâneo, pneumomediastino ou pneumatocele; paciente sem perspectiva terapêutica; candidato a cuidados exclusivamente paliativos (por exemplo, com morte iminente, moribundo ou em processo de morrer, paciente de câncer sob cuidados exclusivamente paliativos); paciente previamente randomizado para o estudo.

Enquanto se aguarda pelo consentimento de um representante legalmente adequado, sugerimos ventilar os pacientes com utilização da abordagem convencional (ARDSNet) como se segue: modo volume-controlado, volume corrente de 4 - 6mL/kg de peso corpóreo previsto para assegurar uma pressão de platô $\leq 30\text{cmH}_2\text{O}$; PEEP e FiO_2 ajustadas segundo a tabela da ARDSNet (Tabela 1) para manter saturação periférica de oxigênio (SapO_2) $\geq 88\%$, e pressão $\text{PaO}_2 \geq 55\text{mmHg}$, fluxo de 60L/minuto (pode ser reduzido, se a pressão de pico for maior que 45cmH₂O), formato de onda descendente, proporção entre tempo inspiratório e expiratório (I:E) de 1:1 a 1:2, pausa inspiratória de 0,5 segundo (pode ser reduzida se I:E estiver invertida) e frequência respiratória para manter a pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO_2) entre 35mmHg e 60mmHg. Devem ser evitadas manobras de recrutamento alveolar.

Tabela 1 - Tabela da ARDSNet para valores de fração inspirada de oxigênio e pressão positiva expiratória final, para manter saturação periférica de oxigênio $\geq 88\%$ e pressão parcial de oxigênio $\geq 55\text{mmHg}$

FiO₂ (%)	30	40	40	50	50	60	70	70	70	80	90	90	90	100
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24

FiO₂ - fração inspirada de oxigênio; PEEP - pressão positiva expiratória final.

Após 3 horas de ventilação mecânica em conformidade com o protocolo da ARDSNet, a FiO₂ é ajustada para 100% e a PEEP, para 10cmH₂O (exceto se PEEP prévia $\geq 16\text{cmH}_2\text{O}$; neste caso, a PEEP deve ser mantida) por 30 minutos; posteriormente, são medidos os gases no sangue arterial. Os pacientes são considerados elegíveis se a mensuração da PaO₂ com FiO₂ de 100% e PEEP de 10cmH₂O (ou $\geq 16\text{cmH}_2\text{O}$) for de 200mmHg ou menos, e tiverem se passado menos de 72 horas desde a primeira vez em que se determinou PaO₂/FiO₂ ≤ 200 .

Randomização

Os pacientes elegíveis são alocados de forma randomizada em proporção 1:1 para tratamento com a estratégia ART ou a ARDSNet. A lista de randomização é gerada eletronicamente por meio de um programa de computador apropriado. A randomização é feita por blocos, com estratificação por centro, idade (≤ 55 ou > 55 anos de idade) e proporção PaO₂/FiO₂ (≤ 100 ou $> 100\text{mmHg}$).

A ocultação da alocação é mantida por meio de um sistema central automatizado de randomização, com base na internet, disponível 24 horas por dia (ACT-Clinic), desenvolvido por uma equipe de programadores e investigadores do Instituto de Pesquisa do Hospital do Coração. O grupo ao qual o paciente é alocado só é revelado após ele ser registrado no sistema eletrônico. Isto impede que o investigador e a equipe médica possam prever em qual grupo de tratamento o paciente será alocado. Para incluir um paciente no estudo, os investigadores devem simplesmente acessar o sítio do Sistema de Controle de Dados do Hospital do Coração (<https://servicos.hcor.com.br/iep/estudoclinico>) e preencher um breve formulário de registro médico.

Grupos de tratamento

Os pacientes randomizados para o grupo ART são submetidos ao recrutamento alveolar com aumento dos níveis de PEEP e, então, à titulação da PEEP, segundo a complacência estática do sistema respiratório, seguida de um novo recrutamento. Após o recrutamento e a titulação da PEEP, os pacientes são ventilados no modo volume-controlado com a PEEP estabelecida no valor titulado por pelo menos 24 horas. A figura 1 mostra uma representação esquemática da manobra de recrutamento seguida por titulação da PEEP.

A manobra de recrutamento e a titulação da pressão positiva expiratória final são iniciadas somente após a preparação, de acordo com protocolo que incluiu: (1) proporcionar sedação e bloqueio neuromuscular; (2) manter o paciente em posição supina ou prona; (3) aspirar as secreções nas vias aéreas inferiores; (4) instalar um sistema fechado de aspiração traqueal e trocador de calor e umidade; (5) assegurar monitoramento adequado, inclusive com mensuração invasiva da pressão arterial; (6) corrigir a hipovolemia; (7) manter a pressão arterial média $\geq 75\text{mmHg}$ (se necessário, iniciar ou aumentar o uso de vasopressores); (8) ajustar a frequência respiratória para 35 respirações por minuto por, pelo menos, 20 minutos antes do recrutamento; (9) desabilitar ventilação de reserva (*back-up*) ou apneia. A manobra de recrutamento é conduzida no modo pressão-controlada, com frequência respiratória de 15 respirações por minuto, fração inspirada de oxigênio de 100%, proporção inspiração:expiração de 1:1. A PEEP é estabelecida em 25cmH₂O, com pressão positiva acima da PEEP de 15cmH₂O por 1 minuto. Então, a PEEP é aumentada para 30cmH₂O por 1 minuto e, finalmente, estabelecida em 35cmH₂O. Após o recrutamento, a titulação da PEEP é iniciada com as regulagens a seguir: PEEP de 23cmH₂O, modo volume-controlado, volume corrente de 5mL/kg de peso corpóreo previsto, frequência respiratória de 20 respirações por minuto, fluxo de 30L/minuto (fluxo de onda quadrada) e fração inspirada de oxigênio de 100%. Após 3 minutos, calcula-se a complacência estática do sistema respiratório (com pausa respiratória de 2 segundos). A PEEP é reduzida em 3cmH₂O e mantida por 3 minutos, e mede-se novamente a complacência estática, repetindo-se as fases, até atingir uma PEEP de 11cmH₂O. A PEEP ideal é aquela com melhor complacência estática do sistema respiratório mais 2cmH₂O. Após a titulação da PEEP, realiza-se uma nova manobra de recrutamento, como segue: modo pressão-controlado, frequência respiratória de 15 respirações por minuto, fração inspirada de oxigênio de 100%, proporção inspiração:expiração de 1:1 e pressão positiva expiratória final de 35cmH₂O, com pressão acima da pressão positiva expiratória final de 15cmH₂O por um minuto. Inicia-se a manutenção da ventilação com a PEEP ideal imediatamente após concluir esta última manobra de recrutamento.

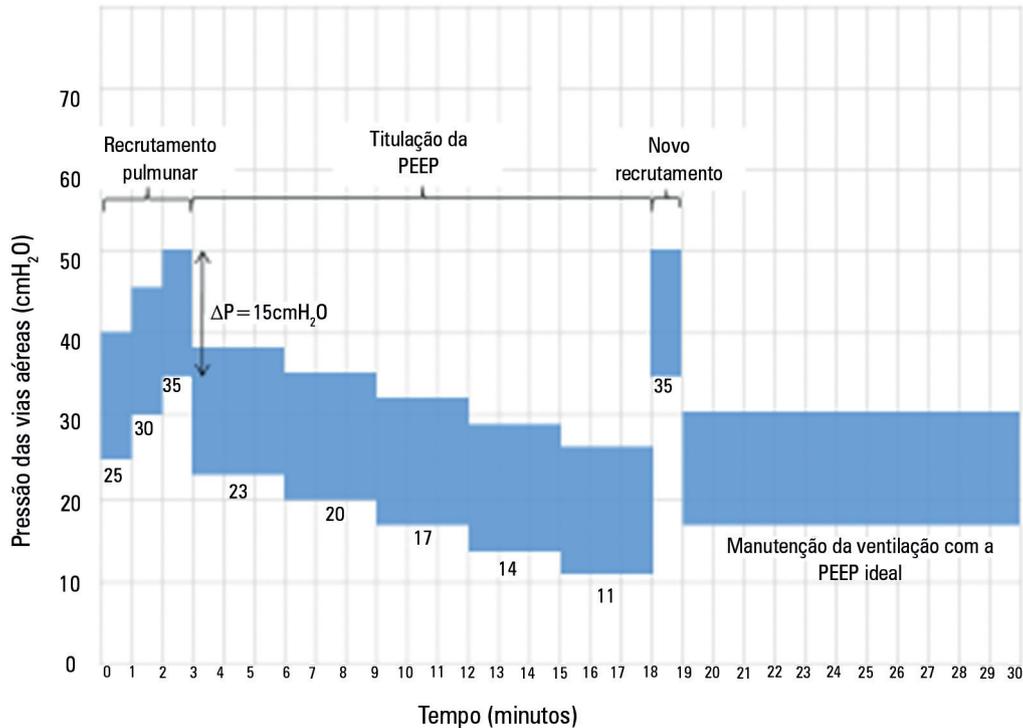


Figura 1 - Representação esquemática da estratégia *Alveolar Recruitment for ARDS Trial*, com manobra de recrutamento e titulação da pressão positiva expiratória final, segundo a complacência estática do sistema respiratório.

Na primeira versão do protocolo, aplicamos uma manobra de recrutamento com utilização de ventilação pressão-controlada e *driving pressure* de 15cmH₂O. Começamos com PEEP de 25cmH₂O por 1 minuto e, então, PEEP de 35cmH₂O (por 1 minuto) e 45cmH₂O (por 2 minutos). Após o recrutamento, foi iniciada titulação decrescente da PEEP, com PEEP de 23cmH₂O em modo volume-controlado, com volume corrente de 5mL/kg de peso corpóreo previsto. A PEEP foi diminuída em passos de 3cmH₂O até um mínimo de 11cmH₂O. Após 4 minutos em cada nível, medimos a complacência estática do sistema respiratório. A PEEP associada à melhor complacência estática do sistema respiratório mais 2cmH₂O foi considerada como ideal. Após a titulação da PEEP, foi conduzido novo recrutamento com ventilação pressão-controlada, em uma fase com utilização de PEEP de 45cmH₂O por 2 minutos. Então, foi iniciada ventilação de manutenção no modo volume-controlado, com volume corrente de 6mL/kg e utilização da PEEP ideal. O volume corrente foi diminuído para 5mL/kg ou 4mL/kg, caso a pressão de platô excedesse 30cmH₂O.

O comitê diretivo propôs uma emenda ao protocolo depois que três casos de ressuscitação após parada cardíaca ocorreram no braço experimental. Os investigadores

consideraram que dois dos eventos adversos foram, provavelmente, causados por acidose respiratória, e um caso por colapso hemodinâmico - todos possivelmente relacionados com as intervenções do estudo (manobra de recrutamento e titulação da PEEP). A emenda teve como objetivo diminuir o risco de acidose respiratória e o impacto hemodinâmico da manobra de recrutamento. Esta emenda envolveu as seguintes modificações no grupo experimental do protocolo: (1) durante o recrutamento, a PEEP começa em 25cmH₂O, passa então a 30cmH₂O e, finalmente, a 35cmH₂O; a pressão máxima nas vias aéreas chega a 50cmH₂O (em vez de 60cmH₂O); (2) todas as fases do recrutamento duram 1 minuto, totalizando 3 minutos; (3) as fases da titulação da PEEP foram encurtadas para 3 minutos; (4) após a titulação da PEEP, o recrutamento é repetido com PEEP de 35cmH₂O por 1 minuto. O comitê diretivo consultou o comitê de monitoramento de dados, que concordou com a proposta. A emenda foi instituída em 18 de junho de 2015, começando a partir do 556º paciente inscrito no ART.

Desfechos

Nosso desfecho primário é a sobrevivência aos 28 dias. Os desfechos secundários são: tempo de permanência na

unidade de terapia intensiva (UTI) e tempo de hospitalização; número de dias livres de ventilador a partir do dia 1 até o dia 28; pneumotórax com necessidade de drenagem dentro de 7 dias; barotrauma dentro de 7 dias; sobrevivência na UTI, no hospital e após 6 meses.

Consideramos como pneumotórax que necessita de inserção de um tubo torácico dentro de 7 dias qualquer caso que possivelmente seja devido a barotrauma, isto é, não consideramos os casos julgados como claramente provocados por procedimentos invasivos, como punção para instalação de cateter venoso central ou toracocentese. Consideramos como barotrauma dentro de 7 dias qualquer pneumotórax, pneumomediastino, enfisema subcutâneo ou pneumatocele maior que 2cm detectados em exames de imagem, entre a randomização e 7 dias, exceto os avaliados como claramente provocados por procedimentos invasivos.

O estudo também tem alguns desfechos exploratórios: óbito com hipoxemia refratária dentro de 7 dias (definida como $\text{PaO}_2 < 55\text{mmHg}$ na última análise de sangue arterial com FiO_2 de 100%); óbito com acidose refratária dentro de 7 dias (definido como $\text{pH} \leq 7,10$ na última análise do sangue arterial); óbito com barotrauma dentro de 7 dias; parada cardiopulmonar (definida como parada cardíaca imprevista, não devida à progressão do choque) no dia 1; necessidade de começar/aumentar o uso de vasopressores ou hipotensão (pressão arterial média $< 65\text{mmHg}$) dentro de 1 hora após a randomização; hipoxemia refratária ($\text{PaO}_2 < 55\text{mmHg}$) dentro de 1 hora após a randomização; acidose grave ($\text{pH} < 7,10$) dentro de 1 hora após a randomização.

Gerenciamento dos dados

O objetivo do nosso plano de gerenciamento de dados é proporcionar dados de alta qualidade, pela adoção de procedimentos padronizados, assegurando, assim, um baixo número de erros e falta de dados e, conseqüentemente, gerando uma base de dados precisa para ser submetida à análise.

Responsabilidades

O investigador principal de cada centro lidera e/ou supervisiona a operação diária do projeto em seu centro participante e pode designar um coinvestigador e um coordenador de pesquisa. A maioria das tarefas pode ser delegada pelo investigador a profissionais da pesquisa do centro participante, desde que tais profissionais sejam qualificados para a tarefa e que a delegação seja claramente registrada, com o nome dos profissionais e suas atribuições. Entretanto, o investigador principal é legalmente responsável pelo estudo. O investigador principal é responsável

por assegurar que os dados sejam coletados de forma apropriada e inseridos no sistema de gerenciamento de dados do estudo.

O Instituto de Pesquisa do Hospital do Coração designou uma equipe de coordenação, inclusive um gerente de dados qualificado, responsável por assegurar a precisão dos dados durante sua coleta, seu processamento e sua análise.

Coleta de dados

A coleta de dados é realizada utilizando-se formulários eletrônicos para registro dos casos, por meio da internet, no sistema de gerenciamento de dados do hospital. O sistema tem as seguintes funções: registro do paciente, randomização durante 24 horas ao dia com ocultação da alocação, inserção de dados, depuração de dados e exportação de dados para análise estatística. Os dados são inseridos diretamente no sistema pela equipe de cada centro. Todos os formulários são assinados eletronicamente pelo investigador principal em cada um dos centros ou por outra pessoa designada. As instruções para utilização do sistema são disponibilizadas aos investigadores.

Garantia de qualidade

Empregam-se diversas estratégias para obter dados clínicos completos e corretos. Os investigadores compareceram a uma reunião de treinamento antes de iniciar o estudo, com a finalidade de padronizar os procedimentos, inclusive a coleta de dados. Há materiais de suporte para o estudo em todos os centros, e os investigadores podem entrar em contato com o centro coordenador do estudo para resolver questões ou problemas que possam surgir.

Diversos problemas podem ser detectados pelo sistema, por ocasião da inserção dos dados. Subseqüentemente, o monitoramento dos dados é conduzido pela equipe de gerenciamento de dados no escritório central, que busca dados faltantes e incoerências com uso de rotinas implantadas no programa R. Neste sentido, dados faltantes, inconsistentes, ilógicos, fora da faixa ou discrepantes são marcados, e os centros participantes são notificados para os corrigirem ou justificarem. Semanalmente, remetem-se aos centros relatórios com listagem dos dados incompletos de seguimento e inconsistências. A resolução dos questionamentos, por parte do investigador, é atualizada na base de dados. Se o investigador não puder resolver uma questão, as razões para tal são coletadas em uma planilha. Finalmente, a equipe do Hospital do Coração entra em contato com todos os pacientes que recebem alta hospitalar vivos, ou seus parentes, para assegurar-se de que a condição vital após 6 meses relatada é precisa.

A equipe de gerenciamento de dados é também responsável por ajudar a detectar casos de desvio do protocolo. Quando estas situações ocorrem, programa-se uma nova sessão de treinamento com os centros, para revisar o protocolo. Além disto, o gerente de dados fornece lembretes prospectivos e resumos do protocolo por *e-mail*, a respeito das questões frequentemente detectadas.

Fechamento da base de dados

O fechamento da base de dados ocorre logo que todos os dados tenham sido inseridos e todas as discrepâncias ou dados faltantes tiverem sido resolvidos na base de dados, ou todos os esforços tiverem sido envidados para tal e considerarmos que as questões restantes não podem ser corrigidas. Nesta fase, nossos estatísticos revisam os dados antes do fechamento da base de dados. Uma lista de verificação para fechamento da base de dados é preenchida antes de seu efetivo fechamento, para garantir que todas as atividades foram concluídas. Após, a base de dados do estudo é fechada e exportada para análise estatística. Nesta fase, a permissão para acesso à base de dados do estudo é removida, e a base de dados, arquivada.

Armazenamento e cópia de segurança

Os arquivos eletrônicos são arquivados no servidor do Hospital do Coração em ambiente seguro e controlado para manter a confidencialidade. Os documentos eletrônicos são controlados com proteção de senha, segundo as melhores práticas.

Organização e financiamento do estudo

O Instituto de Pesquisa do Hospital do Coração é o patrocinador e coordenador do estudo. O instituto é primariamente responsável por gerar o esquema de randomização, pela base de dados do estudo e pela garantia da qualidade dos dados e da análise dos dados. A estrutura do estudo inclui os seguintes grupos: centro coordenador, investigadores, comitê diretivo e comitê de monitoramento de dados. O estudo foi endossado pela *Brazilian Research in Intensive Care Network* (BRICNet).

O estudo também recebe apoio institucional da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB), por meio da rede de pesquisa AMIBNet.

O estudo faz parte e recebe financiamento do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), pertencente ao Ministério da Saúde brasileiro. As fontes de financiamento não têm qualquer papel no delineamento, execução, análise e decisão de publicar os resultados.

Comitê de monitoramento dos dados e análise interina

Em 2012, foi estabelecido um Comitê de Monitoramento de Dados (CMD) com a participação de um epidemiologista, um intensivista e um estatístico independentes, logo após o estudo ser iniciado. As responsabilidades do CMD são, primeiramente, ajudar a assegurar a segurança dos pacientes no estudo ao protegê-los dos riscos passíveis de prevenção. Em segundo lugar, o CMD deve fornecer ao comitê diretivo orientação a respeito da condução do estudo e da integridade dos dados, de forma a proteger a validade e a credibilidade científica do estudo. No entanto, o CMD tem apenas um papel limitado nesta questão, pois sua revisão detalhada do progresso do estudo só ocorre de forma infrequente. Em terceiro lugar, o CMD deve avaliar as análises interinas e julgar a eficácia, o risco e o efeito clínico líquido.

Um estatístico independente realizou análises interinas que foram enviadas ao CMD para avaliar os desfechos primário e secundários após o recrutamento de cerca de 33% e 66% da amostra, isto é, quando ocorreram respectivamente 172 e 344 óbitos dentro de 28 dias. Com base nestas análises interinas e, possivelmente, em evidências externas, o CMD deveria decidir se havia evidência, além de dúvidas razoáveis, de que o tratamento era claramente contraindicado para todos os pacientes ou em qualquer dos subgrupos. O critério de evidência além de dúvidas razoáveis foi aumento da mortalidade aos 28 dias com uso da estratégia de recrutamento alveolar máximo em comparação com a estratégia com PEEP baixa, com $p < 0,01$. Caso contrário, o comitê diretivo e outros investigadores não seriam informados dos resultados da análise interina. Após avaliação das duas análises interinas, o CMD recomendou a continuação do estudo.

Considerando-se evidências prévias que demonstraram que: (1) a descontinuação precoce de estudos randomizados em razão de benefícios tende a produzir estimativas viesadas do efeito (efeito verdadeiro superestimado), levando a diretrizes médicas e decisões equivocadas; (2) segundo o princípio ético da não maleficência, um novo tratamento não deve ser utilizado até que exista evidência clara e objetiva de que é benéfico; (3) a prática clínica geralmente não muda, a menos que exista evidência razoavelmente convincente das vantagens do novo tratamento, o que seria enfraquecido caso o estudo fosse descontinuado precocemente em razão dos benefícios; a decisão de descontinuação precoce do tratamento experimental devido a benefícios pode não ser vantajosa para futuros pacientes, ou contribuir para diretrizes equivocadas. Por estas razões, não se planejou a descontinuação precoce do estudo por conta de benefícios do tratamento experimental.

Além de avaliar as análises interinas dos desfechos primário e secundários, o CMD também recebeu relatórios periódicos (após a inscrição de múltiplos de cem pacientes) a respeito da incidência dos seguintes eventos adversos no estudo: (1) necessidade de interromper a manobra de recrutamento alveolar e as razões (frequência cardíaca > 150bpm ou < 60bpm); redução da pressão arterial média a menos de 65mmHg ou pressão arterial sistólica inferior a 90mmHg; redução da SapO₂ a menos de 88% por mais de 30 segundos; arritmias graves: fibrilação atrial grave ou *flutter*, taquicardia ventricular; (2) hipotensão (pressão arterial média abaixo de 65mmHg) dentro de 1 hora após a randomização; (3) uso de vasopressores (norepinefrina ou dopamina) dentro de 1 hora; (4) hipotensão ou necessidade de usar vasopressores dentro de 1 hora; (5) hipoxemia (PaO₂ < 55mmHg) dentro de 1 hora; (6) acidose grave (pH < 7,10) dentro de 1 hora; (7) pneumotórax com necessidade de drenagem nos primeiros 7 dias após a randomização; (8) qualquer barotrauma nos primeiros 7 dias após a randomização. O centro coordenador também enviou ao CMD relatórios referentes a eventos adversos sérios relacionados ao estudo imediatamente após recebê-los.

Tamanho da amostra

O ART é um ensaio clínico guiado por eventos, delineado para durar até que se observem 520 eventos (óbitos dentro de 28 dias). Este número de eventos é suficiente para detectar *hazard ratio* de 0,75 (isto é, redução relativa na proporção de eventos de 25%), considerando um erro tipo I de 5%, poder de 90%, e alocação similar de participantes para cada um dos grupos.

Uma vantagem importante da utilização de uma estratégia guiada por eventos é que ela assegura poder adequado ao estudo, assim como o recrutamento de um número adequado de pacientes – caso a proporção de eventos se torne mais alta do que o relatado na literatura, o estudo é concluído com um tamanho de amostra menor do que seria necessário por um método com base no tamanho total da amostra, de forma que não ocorre uma inclusão desnecessária de pacientes. Caso a proporção de eventos seja mais baixa do que a relatada na literatura, o estudo não é interrompido antes de ter poder adequado, como poderia ser o caso se fosse utilizado o método de tamanho total da amostra.

Análise estatística

Todas as análises estatísticas serão conduzidas segundo o princípio de intenção de tratar. Assim, os pacientes são analisados segundo o braço ao qual foram alocados (ART ou ARDSNet).

A continuidade da distribuição é avaliada pela inspeção visual dos histogramas e testes de normalidade de D'Agostino-Pearson. Para os braços experimental e controle, as características basais são expressas como contagens e porcentagens, média e desvio padrão (DP), ou mediana e variação interquartil (IQR), quando apropriado, conforme indicam os modelos de tabelas 2 a 6, que pretendemos incluir na publicação com os principais resultados.

Tabela 2 - Características basais dos pacientes

Característica	ART	ARDSNet
Idade (anos)	xx,x ± xx,x	xx,x ± xx,x
Sexo feminino, N/total N (%)	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)
Escore SAPS3	xx,x ± xx,x	xx,x ± xx,x
Falências de órgãos, exceto pulmão	xx,x ± xx,x	xx,x ± xx,x
Choque séptico, N/total N (%)	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)
Causa da SARA		
SARA pulmonar, N/total N (%)	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)
Pneumonia	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)
Aspiração gástrica	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)
Contusão pulmonar	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)
Quase afogamento	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)
SARA extrapulmonar, N/total N (%)	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)
Choque não séptico	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)
Sepse/choque séptico	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)
Trauma sem contusão pulmonar	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)
Cirurgia cardíaca	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)
Outra cirurgia de grande porte	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)
Trauma de crânio	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)
Inalação de fumaça	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)
Transfusões múltiplas	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)
Abuso de drogas ou álcool	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)
Outra	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)
Posição prona, N/total N (%)	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)
Tempo desde o início da SARA (horas)	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)
Dias de intubação antes da randomização, mediana (IQR)	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)
Mensurações respiratórias		
PaO ₂ com FiO ₂ =1	xx,x ± xx,x	xx,x ± xx,x
Volume corrente (mL/kg peso corpóreo previsto)	xx,x ± xx,x	xx,x ± xx,x
Pressão de platô nas vias aéreas (cmH ₂ O)	xx,x ± xx,x	xx,x ± xx,x
Ventilação minuto (L/minuto)	xx,x ± xx,x	xx,x ± xx,x
Frequência respiratória (respirações/minuto)	xx,x ± xx,x	xx,x ± xx,x
Driving pressure	xx,x ± xx,x	xx,x ± xx,x
Pressão positiva expiratória final (cmH ₂ O)	xx,x ± xx,x	xx,x ± xx,x
Complacência estática do sistema respiratório (mL/cmH ₂ O)	xx,x ± xx,x	xx,x ± xx,x

ART - Alveolar Recruitment for ARDS Trial; SAPS - Simplified Acute Physiology Score; SARA - síndrome da angústia respiratória aguda; PaO₂ - pressão parcial de oxigênio; FiO₂ - fração inspirada de oxigênio. Os valores mais-menos são média ± desvio padrão.

Tabela 3 - Manobra de recrutamento alveolar máximo e níveis de pressão positiva expiratória final titulados

Característica	ART
Manobra de recrutamento alveolar máximo, N (%)	
Concluída (PEEP = 45cmH ₂ O)	x/x (x,x)
Concluída (PEEP = 35cmH ₂ O)	x/x (x,x)
Interrompida com PEEP = 45cmH ₂ O	x/x (x,x)
Interrompida com PEEP = 35cmH ₂ O	x/x (x,x)
Interrompida com PEEP = 30cmH ₂ O	x/x (x,x)
Interrompida com PEEP = 25cmH ₂ O	x/x (x,x)
Interrompida com outros níveis de PEEP	x/x (x,x)
Não tentada	x/x (x,x)
Agente bloqueador neuromuscular imediatamente antes da manobra de recrutamento alveolar, N (%)	x/x (x,x)
Volemia adequada antes da manobra de recrutamento alveolar, N (%)*	x/x (x,x)
Razão para interrupção da manobra de recrutamento alveolar, N (%)	
Frequência cardíaca < 60bpm ou > 150bpm	x/x (x,x)
Pressão arterial média < 65mmHg ou pressão arterial sistólica < 90mmHg	x/x (x,x)
SapO ₂ < 88% por mais de 30 segundos	x/x (x,x)
Outra	x/x (x,x)
PEEP titulada (cmH ₂ O)	xx,x ± xx,x
Manobra de recrutamento alveolar repetida imediatamente antes da titulação da PEEP, N (%)	x/x (x,x)
Manobra de recrutamento alveolar repetida nos dias 1 a 7, N (%)	
Não	x/x (x,x)
Uma vez	x/x (x,x)
Duas vezes	x/x (x,x)
Três ou mais vezes	x/x (x,x)

ART - *Alveolar Recruitment for ARDS Trial*; PEEP - pressão positiva expiratória final; SapO₂ - saturação periférica de oxigênio. * Considera-se volemia adequada quando foram administrados fluidos antes da manobra de recrutamento em caso de presença de sinais de responsividade a fluidos (como variação pulso pressão >13%) ou pressão venosa central < 10cmH₂O. Os valores mais-menos são médias ± desvio padrão.

Os testes de hipóteses são bicaudais, com nível de significância de 5%. Não ajustaremos os valores de p para comparações múltiplas. A análise deve ser conduzida com utilização do programa de computador R (R Core Team, 2016, Viena, Áustria).

Perfil do estudo

O fluxo de pacientes é apresentado como um diagrama de padrões consolidados de relato de estudos (Figura 2).

Comparações basais

Apresentaremos as características basais dos pacientes por braço do estudo, como mostra a tabela 2.

Adesão às intervenções do estudo e variáveis respiratórias

Relatamos os dados para avaliar a adesão aos componentes da manobra de recrutamento e procedimentos de titulação da PEEP conforme a tabela 3, e as variáveis respiratórias de 1 hora até o dia 7 para ambos os braços, conforme a tabela 4. São também apresentados o balanço hídrico, o ganho de peso e as intervenções durante os primeiros 7 dias de tratamento, conforme a tabela 5.

Efeito nos desfechos

Relatamos o número e a porcentagem de óbitos ocorridos dentro de 28 dias após a randomização (Tabela 6). A sobrevivência dentro de 28 dias em ambos os grupos é avaliada com utilização de curvas de Kaplan-Meier, e deve ser calculado *hazard ratio e respectivo* intervalo de confiança de 95% com utilização de modelos de riscos proporcionais de Cox, sem ajustes para outras covariáveis.

Tabela 4 - Variáveis respiratórias durante os primeiros 7 dias de tratamento

Variável	1 hora			Dia 1			Dia 3			Dia 7		
	ART	ARDSNet	Valor de p									
Volume corrente (mL/kg de peso corpóreo previsto)	x,x ± x,x	x,x ± x,x	x,xx	x,x ± x,x	x,x ± x,x	x,xx	x,x ± x,x	x,x ± x,x	x,xx	x,x ± x,x	x,x ± x,x	x,xx
Volume corrente > 6,5mL/kg de peso corpóreo previsto, N/total N (%)	x/x (x,x)	x/x (x,x)	x,xx									
PEEP (cmH ₂ O)	x,x ± x,x	x,x ± x,x	x,xx	x,x ± x,x	x,x ± x,x	x,xx	x,x ± x,x	x,x ± x,x	x,xx	x,x ± x,x	x,x ± x,x	x,xx
Pressão de platô (cmH ₂ O)	x,x ± x,x	x,x ± x,x	x,xx	x,x ± x,x	x,x ± x,x	x,xx	x,x ± x,x	x,x ± x,x	x,xx	x,x ± x,x	x,x ± x,x	x,xx
Pressão de platô > 30cmH ₂ O, N/total N (%)	x/x (x,x)	x/x (x,x)	x,xx									
Driving pressure (cmH ₂ O)	x,x ± x,x	x,x ± x,x	x,xx	x,x ± x,x	x,x ± x,x	x,xx	x,x ± x,x	x,x ± x,x	x,xx	x,x ± x,x	x,x ± x,x	x,xx
Complacência estática do sistema respiratório (mL/cmH ₂ O)	x,x ± x,x	x,x ± x,x	x,xx	x,x ± x,x	x,x ± x,x	x,xx	x,x ± x,x	x,x ± x,x	x,xx	x,x ± x,x	x,x ± x,x	x,xx
Frequência respiratória (respirações/minuto)	x,x ± x,x	x,x ± x,x	x,xx	x,x ± x,x	x,x ± x,x	x,xx	x,x ± x,x	x,x ± x,x	x,xx	x,x ± x,x	x,x ± x,x	x,xx
PaO ₂ /FiO ₂	x,x ± x,x	x,x ± x,x	x,xx	x,x ± x,x	x,x ± x,x	x,xx	x,x ± x,x	x,x ± x,x	x,xx	x,x ± x,x	x,x ± x,x	x,xx
PaCO ₂ (mmHg)	x,x ± x,x	x,x ± x,x	x,xx	x,x ± x,x	x,x ± x,x	x,xx	x,x ± x,x	x,x ± x,x	x,xx	x,x ± x,x	x,x ± x,x	x,xx
pH arterial	x,x ± x,x	x,x ± x,x	x,xx	x,x ± x,x	x,x ± x,x	x,xx	x,x ± x,x	x,x ± x,x	x,xx	x,x ± x,x	x,x ± x,x	x,xx

ART - *Alveolar Recruitment for ARDS Trial*; PEEP - pressão positiva expiratória final; PaO₂ - pressão parcial de oxigênio; PaCO₂ - pressão parcial de dióxido de carbono. Os valores mais-menos são médias ± desvio padrão.

Tabela 5 - Balanço hídrico, ganho de peso e cointervenções durante os primeiros 7 dias de tratamento

	ARDSNet (n=x)	ART (n=x)	Valor de p
Balanço hídrico de 24 horas (mL)			
Dia 1	xx,x ± xx,x	xx,x ± xx,x	x,xx
Dia 3	xx,x ± xx,x	xx,x ± xx,x	x,xx
Ganho de peso (kg)			
Basal até dia 1	xx,x ± xx,x	xx,x ± xx,x	x,xx
Basal até dia 3	xx,x ± xx,x	xx,x ± xx,x	x,xx
Basal até dia 7	xx,x ± xx,x	xx,x ± xx,x	x,xx
Uso de vasopressores, N/total N (%)	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)	x,xx
Dias de uso de vasopressores, mediana (IQR)	mediana (IQR)	mediana (IQR)	x,xx
Bloqueio neuromuscular, N/total N (%)	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)	x,xx
Dias de uso de bloqueio neuromuscular, mediana (IQR)	mediana (IQR)	mediana (IQR)	x,xx
Infusão de sedativos, N/total N (%)	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)	x,xx
Dias de infusão de sedativos, mediana (IQR)	mediana (IQR)	mediana (IQR)	x,xx
Infusão de narcóticos, N/total N (%)	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)	x,xx
Dias de infusão de narcóticos, mediana (IQR)	mediana (IQR)	mediana (IQR)	x,xx
Uso de corticosteroides, N/total N (%)	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)	x,xx
Dias de uso de corticosteroides, mediana (IQR)	mediana (IQR)	mediana (IQR)	x,xx
Terapias de resgate, N/total N (%)	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)	x,xx
Posição prona, N/total N (%)	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)	x,xx
Inalação de óxido nítrico, N/total N (%)	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)	x,xx
Oscilação de alta frequência, N/total N (%)	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)	x,xx
Oxigenação com membrana extracorpórea, N/total N (%)	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)	x,xx

ART - *Alveolar Recruitment for ARDS Trial*.**Tabela 6 - Desfechos**

Desfecho	ART	ARDSNet	Hazard ratio (IC95%)	Valor de p
Desfecho primário				
Óbito dentro de 28 dias, N eventos/N total (%)	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)	x,xx (x,xx - x,xx)	x,xx
Desfechos secundários				
Óbito no hospital, N eventos/N total (%)*	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)	x,xx (x,xx - x,xx)*	x,xx
Óbito na unidade de terapia intensiva, N eventos/N total (%)*	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)	x,xx (x,xx - x,xx)*	x,xx
Óbito dentro de 6 meses, N eventos/N total (%)	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)	x,xx (x,xx - x,xx)	x,xx
Tempo de permanência na unidade de terapia intensiva (dias) [†]	xx,x ± xx,x	xx,x ± xx,x	x,xx (x,xx - x,xx) [†]	x,xx
Mediana (IQR)	xx (xx a xx)	xx (xx a xx)		
Tempo de permanência no hospital (dias) [†]	xx,x ± xx,x	xx,x ± xx,x	x,xx (x,xx - x,xx) [†]	x,xx
Mediana (IQR)	xx (xx a xx)	xx (xx a xx)		
Dias sem ventilador desde o dia 1 até o dia 28 [†]	xx,x ± xx,x	xx,x ± xx,x	x,xx (x,xx - x,xx) [†]	x,xx
Mediana (IQR)	xx (xx a xx)	xx (xx a xx)		
Pneumotórax com necessidade de drenagem dentro de 7 dias, N eventos/N total (%)*	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)	x,xx (x,xx - x,xx)*	x,xx
Barotrauma dentro de 7 dias, N eventos/N total (%)*	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)	x,xx (x,xx - x,xx)*	x,xx
Desfechos exploratórios				
Óbitos com hipoxemia refratária dentro de 7 dias, N eventos/N total (%)*	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)	x,xx (x,xx - x,xx)*	x,xx
Óbitos com acidose refratária dentro de 7 dias, N eventos/N total (%)*	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)	x,xx (x,xx - x,xx)*	x,xx
Óbitos com barotrauma dentro de 7 dias, N eventos/N total (%)*	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)	x,xx (x,xx - x,xx)*	x,xx
Parada cardiorrespiratória no dia 1, N eventos/N total (%)*	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)	x,xx (x,xx - x,xx)*	x,xx
Necessidade de iniciar/aumentar o uso de vasopressores ou hipotensão (PAM < 65mmHg) dentro de 1 hora*	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)	x,xx (x,xx - x,xx)*	x,xx
Hipoxemia refratária (PaO ₂ < 55mmHg) dentro de 1 hora, N (%)*	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)	x,xx (x,xx - x,xx)*	x,xx
Acidose grave (pH < 7,10) dentro de 1 hora, N (%)*	x/x (xx,x)	x/x (xx,x)	x,xx (x,xx - x,xx)*	x,xx

ART - *Alveolar Recruitment for ARDS Trial*; IC95% - intervalo de confiança de 95%; PAM - pressão arterial média; PaO₂ - pressão parcial de oxigênio arterial. * As estimativas de efeito são as proporções de risco; [†] as estimativas de efeito são as diferenças médias.

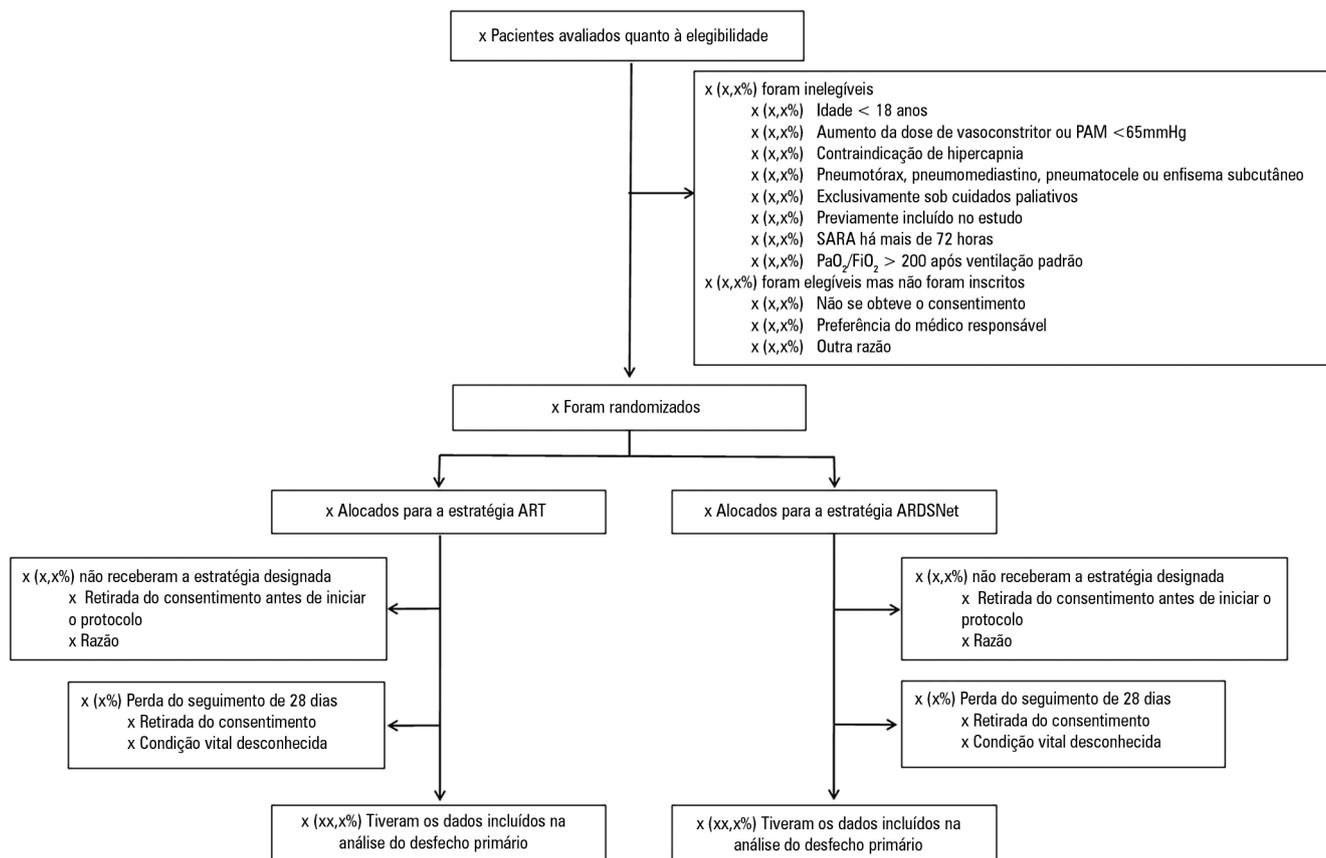


Figura 2 - Fluxo do estudo. PAM - pressão arterial média; SARA - síndrome da angústia respiratória aguda; PaO₂ - pressão parcial de oxigênio; FiO₂ - fração inspirada de oxigênio; ART - *Alveolar Recruitment for ARDS Trial*.

O nível de alfa bicaudal para a análise final do desfecho primário é de 0,042 para levar em consideração o alfa dispendido com as duas análises interinas, com limites no alfa unicaudal de 0,01.

Estenderemos a análise da sobrevivência até 6 meses de seguimento e apresentamos os resultados com utilização de curvas de Kaplan-Meier; o *hazard ratio*, com intervalo de confiança de 95%, deve ser calculado com modelos de riscos proporcionais de Cox. Também testaremos pressuposições proporcionais de risco e proporemos modelos paramétricos alternativos de sobrevivência, caso as pressuposições proporcionais não se sustentem.⁽¹¹⁾

Avaliaremos o efeito da intervenção na mortalidade observada na UTI e no hospital com proporções de risco e intervalos de confiança de 95%, calculados com o teste de aproximação de proporção de probabilidade de Wald, e testes qui quadrado para teste de hipóteses. Os efeitos da intervenção no tempo de hospitalização, tempo de permanência na UTI e número de dias sem ventilador (até o 28^o dia desde a randomização) serão estimados com uso de modelos lineares generalizados, levando em consideração

distribuições que atendam uma possível distribuição *heavy tailed* (como *gamma*, ou Gaussiana invertida, ou Poisson truncado, especificamente para dias sem ventilador), escolhendo a que melhor se adaptar, segundo os desvios do modelo.⁽¹²⁾

Também trataremos dos efeitos da intervenção nos desfechos de segurança descritos no modelo de tabela 6. Todas as comparações são avaliadas com proporções de risco com os respectivos intervalos de confiança de 95%, calculados segundo o teste de aproximação de probabilidade de Wald.

Análises de subgrupos

Os efeitos do tratamento na mortalidade aos 28 dias são analisados nos seguintes subgrupos: (1) PaO₂/FiO₂ ≤ 100 *versus* > 100mmHg; (2) *Simplified Acute Physiology* (SAPS) 3 < 50 *versus* ≥ 50; (3) SARA pulmonar *versus* SARA não pulmonar; (4) tempo da SARA ≤ 36 horas *versus* > 36 a < 72 horas; (5) ventilação mecânica ≤ 2 dias; 3 a 4 dias; ≥ 5 dias; (6) posição prona. Os subgrupos devem ser classificados com os dados obtidos na avaliação basal, exceto

para posição prona, classificada segundo a posição (prona ou não prona) determinada 1 hora após a randomização. A justificativa para considerar os dados após 1 hora para determinar posição prona *versus* outras posições é porque recomendamos aos investigadores que os pacientes com indicação de posição prona devem ser movidos para esta posição imediatamente após a randomização. Os efeitos nos subgrupos são avaliados por efeitos de interação entre subgrupos e os braços do estudo com uso e modelos de risco proporcional de Cox.

Outras análises exploratórias

Testaremos ainda se os efeitos da intervenção nos desfechos primário e secundários são similares antes e após a emenda ao protocolo realizada em junho de 2015.

Como análise de sensibilidade, estimaremos os efeitos da intervenção do estudo no desfecho primário com utilização de modelos de risco proporcional de Cox com ajuste para as seguintes covariáveis determinadas na avaliação basal: idade, escore SAPS 3 e $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$.

Finalmente, se houver evidência de que o tratamento experimental diminui a mortalidade aos 28 dias, avaliaremos se a *driving pressure* é mediadora dos eventuais efeitos do tratamento randomizado sobre a mortalidade aos 28 dias. Os mediadores são variáveis afetadas pelo grupo de tratamento ao qual o paciente foi designado, e que subsequentemente afetam o desfecho.⁽¹³⁾ Portanto, os mediadores fazem parte da via causal do relacionamento entre tratamento e desfecho, e explicam (pelo menos em parte) os efeitos da *driving pressure* determinada no dia 1 na mortalidade aos 28 dias. Esta análise exploratória deve ser conduzida com modelo de riscos proporcionais de Cox ajustado para tratamento designado (ART ou ARDSNet), idade, escore SAPS 3 e $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ basal. Os efeitos de outras variáveis respiratórias determinadas no dia 1 (volume corrente, PEEP, pressão de platô e complacência estática do sistema respiratório) na mortalidade aos 28 dias também são modelados por sua inserção no modelo de riscos proporcionais de Cox previamente descrito.

Em uma segunda fase, utilizaremos a técnica de *bootstrapping* para testar modelos de mediação. Trata-se de uma técnica alternativa ao modelo de passos causais de Baron e Kenny para avaliar a mediação.⁽¹⁴⁾ Utilizaremos a mediação do pacote R.⁽¹⁵⁾ Estes modelos são ajustados para a elastância corrente basal do sistema respiratório, para evitar possível confusão em razão das diferenças em termos de severidade da doença respiratória de base. Os resultados dos modelos de mediação serão o efeito médio da mediação causal (efeito indireto) e o efeito direto. O efeito indireto expressa a proporção do efeito do tratamento que ocorre por meio do mediador, e o efeito direto expressa a proporção do efeito do tratamento que é independente do mediador.

Dados faltantes

Prevemos que as perdas do seguimento serão mínimas ou inexistentes para os dados referentes aos desfechos primário ou secundários. Planejamos realizar uma análise de casos completos para os desfechos primário e secundários, isto é, excluir os pacientes com dados faltantes. Entretanto, se terminarmos o estudo com perda dos dados do desfecho primário de 1% ou mais dos pacientes, realizamos uma análise de sensibilidade com uso de múltiplas técnicas de imputação.

CONCLUSÃO

Segundo as melhores práticas de pesquisa clínica, submetemos para publicação nosso plano de análises estatísticas e de gerenciamento de dados antes do fechamento da base de dados e de dar início às análises. Nossa expectativa é que este documento previna a ocorrência de viés na análise e que incremente a utilidade dos resultados a serem relatados.

AGRADECIMENTOS

Financiamento por meio do sistema Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), do Ministério da Saúde.

ABSTRACT

Background: The Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) is an international multicenter randomized pragmatic controlled trial with allocation concealment involving 120 intensive care units in Brazil, Argentina, Colombia, Italy, Poland, Portugal, Malaysia, Spain, and Uruguay. The primary objective of ART is to determine whether maximum stepwise alveolar recruitment associated with PEEP titration, adjusted according to the static compliance of the respiratory system (ART strategy), is able to increase 28-day survival in patients with acute respiratory distress syndrome compared to conventional treatment (ARDSNet strategy).

Objective: To describe the data management process and statistical analysis plan.

Methods: The statistical analysis plan was designed by the trial executive committee and reviewed and approved by the trial steering committee. We provide an overview of the trial

design with a special focus on describing the primary (28-day survival) and secondary outcomes. We describe our data management process, data monitoring committee, interim analyses, and sample size calculation. We describe our planned statistical analyses for primary and secondary outcomes as well as pre-specified subgroup analyses. We also provide details for presenting results, including mock tables for baseline characteristics, adherence to the protocol and effect on clinical outcomes.

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

Trial registration: ClinicalTrials.gov number, NCT01374022.

Keywords: Acute respiratory distress syndrome; Positive-pressure respiration; Critically ill

REFERÊNCIAS

- Gattinoni L, Marini JJ, Pesenti A, Quintel M, Mancebo J, Brochard L. The "baby lung" became an adult. *Intensive Care Med.* 2016;42(5):663-73.
- Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E. Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework. *Crit Care Med.* 2010;38(10 Suppl):S539-48.
- Muscadere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(5):1327-34.
- Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, Corno E, Menaldo E, Davini O, et al. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(2):160-6.
- Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri M, Quintel M, Russo SG, et al. Lung opening and closing during ventilation of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(6):578-86.
- Suzumura EA, Amato MB, Cavalcanti AB. Understanding recruitment maneuvers. *Intensive Care Med.* 2016;42(5):908-11.
- Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Caraméz MP, Arantes PR, Barros F, et al. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(3):268-78.
- de Matos GF, Stanzani F, Passos RH, Fontana MF, Albaladejo R, Caserta RE, et al. How large is the lung recruitability in early acute respiratory distress syndrome: a prospective case series of patients monitored by computed tomography. *Crit Care.* 2012;16(1):R4.
- Suzumura EA, Figueiró M, Normilio-Silva K, Laranjeira L, Oliveira C, Buehler AM, et al. Effects of alveolar recruitment maneuvers on clinical outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2014;40(9):1227-40.
- ART Investigators. Rationale, study design, and analysis plan of the Alveolar Recruitment for ARDS Trial (ART): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2012;13:153.
- Grambsch PM, Therneau TM. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika.* 1994;81(3):515-26.
- McCullagh P, Nelder JA. Generalized linear models. 2nd ed. (Monographs on Statistics and Probability 37). London: Chapman & Hall; 1989.
- Shrout PE, Bolger N. Mediation in experimental and nonexperimental studies: new procedures and recommendations. *Psychol Methods.* 2002;7(4):422-45.
- Preacher KJ, Hayes AF. Asymptotic and resampling strategies for assessing and comparing indirect effects in multiple mediator models. *Behav Res Methods.* 2008;40(3):879-91.
- Tingley D, Yamamoto T, Hirose K, Keele L, Imai K. Mediation: R package for causal mediation analysis. *J Stat Software.* 2014;59(5):1-38.