

Desafios e limitações do uso de dias livres de ventilador como desfecho em estudos de cuidados intensivos

Alejandro Bruhn¹, Eduardo Kattan¹, Alexandre Biasi Cavalcanti²

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

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

O uso da medida de desfecho dias livres de ventilador (DLVs) é cada vez mais popular em pesquisas sobre cuidados intensivos.⁽¹⁻³⁾ Esse desfecho composto reflete simultaneamente a sobrevivência do paciente e o tempo fora de ventilação mecânica (VM) dentro de um período de tempo específico, que geralmente se estende da randomização até o dia 28. Para os pacientes que não sobrevivem a esse período, os DLVs são registrados como zero.

Os desfechos compostos, como os que combinam morte, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral, são comumente usados em áreas como a cardiologia, devido à sua capacidade de aumentar o poder estatístico dos estudos clínicos e, ao mesmo tempo, concentrar-se em eventos relevantes para o paciente. Na terapia intensiva, em que os principais desfechos geralmente incluem a duração da VM, outras medidas de suporte de órgãos e a internação hospitalar, torna-se evidente a necessidade de integrar desfechos binários (como mortalidade) a essas variáveis contínuas. Há mais de 20 anos, propôs-se usar DLVs para combinar efetivamente esses tipos de desfechos. Ele tem sido o desfecho composto mais amplamente adotado em estudos sobre VM e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Entretanto, nos últimos anos, vários autores têm se concentrado nas limitações dos DLVs, e possíveis abordagens estatísticas alternativas têm sido propostas.⁽³⁻⁵⁾

Entre as principais críticas aos DLVs está a de considerar a permanência em VM por mais de 28 dias como equivalente à morte, sendo que esses dois desfechos são valorizados de forma muito diferente por pacientes, familiares e clínicos.^(3,4) Outro problema dos DLVs é a complexidade de calcular um tamanho de amostra realista ao usá-los como desfecho primário, conforme demonstrado recentemente por Renard Triché et al.⁽⁵⁾ Estimar os DLVs esperados para uma determinada população pode ser extremamente complexo no planejamento de um estudo, levando eventualmente a decisões inadequadas sobre o desfecho primário⁽⁶⁾ ou à determinação de um tamanho de amostra insuficiente.⁽⁵⁾

Outro desafio é estimar a possível contribuição da mortalidade *versus* a duração da VM quanto às diferenças esperadas nos DLVs. Em 2019, Yehya et al. publicaram uma discussão abrangente sobre o uso dos DLVs como um desfecho em estudos de cuidados críticos.⁽³⁾ Nessa publicação, eles compararam várias abordagens estatísticas para analisar DLVs em diferentes cenários possíveis de mudanças na mortalidade e na duração da VM. Em seu estudo publicado na *Critical Care Science*, Serpa-Neto et al. exploraram ainda mais as novas abordagens estatísticas para analisar os DLVs, como a regressão mediana e a regressão logística cumulativa. Além disso, eles analisaram técnicas para desfechos compostos hierárquicos, como a razão de vitórias (win ratio), abordagens condicionais ou testes truncados, que incluem mortalidade e duração da VM, mas priorizam a mortalidade como o resultado mais relevante. Ao executar simulações em diferentes cenários envolvendo efeitos do tratamento sobre esses desfechos, eles analisaram o desempenho de várias abordagens estatísticas para avaliar um desfecho composto que integra a mortalidade e a duração da VM.⁽⁷⁾ Sua análise oferece uma visão da complexidade de lidar com os aspectos duplos da mortalidade e da duração da ventilação. Esse trabalho pode ter implicações não apenas para os pesquisadores, mas também para os clínicos.

Para pesquisadores, os resultados sugerem uma abordagem diferenciada para a escolha de desfechos primários em estudos de terapia intensiva. Embora os DLVs apresentem certas limitações, seu uso pode ser justificado em condições específicas: primeiro, quando a taxa de mortalidade é muito baixa para que a mortalidade por si só sirva como um

desfecho primário prático; segundo, quando há uma expectativa razoável de que a intervenção reduzirá o tempo sob VM entre os sobreviventes, combinada com um efeito benéfico ou neutro sobre a mortalidade. Quando os DLVs ou outros desfechos compostos, que incluem mortalidade e duração da VM, são selecionados como desfecho primário, os resultados do cenário simulado oferecidos por Serpa-Neto et al. podem orientar a seleção do método estatístico mais apropriado.⁽⁷⁾ Técnicas, como a regressão de Fine e Gray, a regressão logística cumulativa, a razão de vitórias e a abordagem truncada, demonstram um poder robusto em cenários em que os efeitos do tratamento variam de neutro a forte para a mortalidade e de fraco a forte para a duração da ventilação. Entretanto, se essas premissas não forem atendidas, a escolha de um desfecho composto pode levar a uma perda de poder estatístico.

Esse foi o caso que experimentamos recentemente ao planejar um estudo controlado e randomizado multicêntrico comparando o posicionamento prolongado *versus* intermitente em decúbito ventral para SDRA moderada a grave. A posição em decúbito ventral prolongada é uma estratégia que visa otimizar os efeitos benéficos da posição em decúbito ventral. Durante a discussão da seleção do desfecho primário, tivemos que escolher entre buscar apenas a redução da mortalidade ou um desfecho composto que incluísse a duração da VM. A princípio, uma abordagem composta parecia atraente para aumentar o poder estatístico. No entanto, o estudo PROSEVA demonstrou que o posicionamento em decúbito ventral tem um forte efeito sobre a mortalidade, mas nenhum efeito claro sobre a duração da VM⁽⁸⁾ (Tabela 1). Efeitos inconsistentes do

tratamento quanto à mortalidade e à duração da VM foram demonstrados em vários estudos que visavam aumentar a proteção pulmonar em pacientes com SDRA, o que resultou em impactos benéficos ou prejudiciais sobre a mortalidade, sem alteração na duração da VM (por exemplo, os estudos ARMA, Oscillate e ART)⁽⁹⁻¹¹⁾ (Tabela 1). Mais especificamente, alguns estudos sugeriram que o tratamento afeta a duração da VM e a mortalidade em direções opostas, como o ARMA (menor mortalidade, mas maior duração da VM) e o LaSRS (maior mortalidade, mas menor duração da VM).^(9,12) Se a intervenção a ser testada diminuir a mortalidade, mas não tiver efeito sobre a duração da VM, o uso de um desfecho composto, como os DLVs, como desfecho primário, em vez de apenas a mortalidade, resultará em uma perda de poder estatístico.

O estudo de Serpa-Neto et al. pode ajudar os clínicos a compreender as peculiaridades da interpretação dos DLVs (e outros desfechos relacionados a tempo não gasto), bem como seus pontos fortes e limitações inerentes. Em primeiro lugar, os clínicos devem efetuar uma avaliação crítica dos ensaios que utilizam DLVs e outros parâmetros compostos, como desfecho primário para determinar quais foram os pressupostos anteriores que justificaram essa opção. Em segundo lugar, em vez de se limitarem a verificar se o ensaio foi “positivo” ou “negativo”, devem examinar regularmente tanto o desfecho composto como os componentes individuais, para obterem informações do impacto real da intervenção testada no ensaio. Esse ponto é particularmente relevante para evitar o efeito de distorção da percepção possivelmente associado à avaliação de DLVs. Esse viés cognitivo foi elegantemente introduzido por Serpa-Neto et al. para realçar como uma

Tabela 1 - Mortalidade e duração da ventilação mecânica em ensaios de síndrome do desconforto respiratório agudo

| | ARMA | PROSEVA | ART | OSCILLATE |
|--|-----------|------------------|-------------------------|-------------------------|
| Intervenção | Vt baixo | Decúbito ventral | MRA + titulação de PEEP | VOAF |
| Controle | Vt alto | Decúbito dorsal | PEEP baixa | Ventilação convencional |
| Mortalidade no dia 28 (%) | | | | |
| Intervenção | 24 | 16 | 55,3 | 40 |
| Controle | 34 | 32,8 | 49,3 | 29 |
| Valor de p | 0,001 | < 0,001 | 0,041 | 0,004 |
| Duração da VM em sobreviventes (dias)* | | | | |
| Intervenção | 8,9 ± 7,1 | 17 ± 16 | 16,7 ± 8,5 | 11 (7 - 19) |
| Controle | 8,6 ± 7,8 | 19 ± 21 | 15,7 ± 8,7 | 10 (6 - 18) |
| Valor de p | 0,680 | 0,87 | 0,24 | 0,59 |

ARMA - *Respiratory Management in ARDS*; PROSEVA - *Proning Severe ARDS Patients*; ART - *Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial*; OSCILLATE - *Oscillation for Acute Respiratory Distress Syndrome Treated Early trial*; Vt - volume corrente; MRA - manobra de recrutamento alveolar; PEEP - pressão expiratória positiva final; VOAF - ventilação oscilatória de alta frequência; VM - ventilação mecânica. * A duração da ventilação mecânica é expressa como média ± desvio-padrão, exceto no estudo OSCILLATE, em que é expressa como mediana (intervalo interquartil).

alteração relativa nos DLVs pode levar a subestimar ou sobrestimar a relevância clínica dos efeitos de uma intervenção, se o julgamento se basear apenas nos números absolutos dos DLVs apresentados, sem exame minucioso dos determinantes implícitos.⁽⁷⁾

Notas de publicação

Conflitos de interesse: nenhum.

Submetido em 12 de março de 2024

Aceito em 14 de março de 2024

Autor correspondente:

Alejandro Bruhn

Departamento de Medicina Intensiva

Facultad de Medicina

Pontificia Universidad Católica de Chile

Avenida Diagonal Paraguay 362, 6º piso

Santiago, Chile

E-mail: alejandrobruhn@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Belenguer-Muncharaz A, Díaz-Tormo C, Granero-Gasamans E, Mateu-Campos ML. Protocol-directed weaning versus conventional weaning from mechanical ventilation for neurocritical patients in an intensive care unit: a nonrandomized quasi-experimental study. *Crit Care Sci.* 2023;35(1):44-56.
2. Ranzani O, Pereira AJ, Santos MC, Corrêa TD, Ferraz LJ, Cordioli E, et al. Statistical analysis of a cluster-randomized clinical trial on adult general intensive care units in Brazil: TELE-critical care verSus usual Care On ICU PErformance (TELESCOPE) trial. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2022;34(1):87-95.
3. Yehya N, Harhay MO, Curley MA, Schoenfeld DA, Reeder RW. Reappraisal of ventilator-free days in critical care research. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(7):828-36.
4. Novack V, Beitler JR, Yitshak-Sade M, Thompson BT, Schoenfeld DA, Rubenfeld G, et al. Alive and ventilator free: a hierarchical, composite outcome for clinical trials in the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2020;48(2):158-66.
5. Renard Triché L, Futier E, De Carvalho M, Piñol-Domech N, Bodet-Contentin L, Jabaudon M, et al. Sample size estimation in clinical trials using ventilator-free days as the primary outcome: a systematic review. *Crit Care.* 2023;27(1):303.
6. Thille AW, Gacouin A, Coudroy R, Ehrmann S, Quenot JP, Nay MA, Guitton C, Contou D, Labro G, Reignier J, Pradel G, Beduneau G, Dangers L, Saccheri C, Prat G, Lacave G, Sedillot N, Terzi N, La Combe B, Mira JP, Romen A, Azais MA, Rouzé A, Devaquet J, Delbove A, Dres M, Bourenne J, Lautrette A, de Keizer J, Ragot S, Frat JP; REVA Research Network. Spontaneous-breathing trials with pressure-support ventilation or a T-piece. *N Engl J Med.* 2022;387(20):1843-54.
7. Serpa Neto A, Bailey M, Shehabi Y, Hodgson CL, Bellomo R. Alternative approaches to analyzing ventilator-free days, mortality and duration of ventilation in critical care research. *Critical Care Science.* 2024;36:20240246en.
8. Guerin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Mercier E, Badet M, Mercat A, Baudin O, Clavel M, Chatellier D, Jaber S, Rosselli S, Mancebo J, Sirodot M, Hilbert G, Bengler C, Richecoeur J, Gannier M, Bayle F, Bourdin G, Leray V, Girard R, Baboi L, Ayzac L; PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2159-68.
9. Acute Respiratory Distress Syndrome Network; Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301-8.
10. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, Mehta S, Hand L, Austin P, Zhou Q, Matte A, Walter SD, Lamontagne F, Granton JT, Arabi YM, Arroliga AC, Stewart TE, Slutsky AS, Meade MO; OSCILLATE Trial Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(9):795-805.
11. Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators; Cavalcanti AB, Suzumura EA, Laranjeira LN, Paisani DM, Damiani LP, Guimarães HP, et al. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318(14):1335-45.
12. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, Thompson BT, Ancukiewicz M; National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2006;354(16):1671-84.