

Otávio Ranzani^{1,2}, Adriano José Pereira^{3,4,5}, Maura Cristina dos Santos^{3,4}, Thiago Domingos Corrêa^{3,6}, Leonardo Jose Rolim Ferraz², Eduardo Cordiolí⁴, Renata Albaladejo Morbeck⁴, Otávio Berwanger⁷, Lúbia Caus de Moraes⁴, Guilherme Schettino⁹, Alexandre Biasi Cavalcanti^{6,9}, Regis Goulart Rosa^{6,10}, Rodrigo Santos Biondi¹¹, Jorge Ibrain Figueira Salluh^{6,12}, Luciano César Pontes de Azevedo^{6,13,14}, Ary Serpa Neto^{3,6,15}, Danilo Teixeira Noritomi^{3,4}; em nome dos investigadores do ensaio TELESCOPE

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.
2. Barcelona Institute for Global Health - Barcelona, Espanha.
3. Departamento de Cuidados Críticos em Medicina, Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo (SP), Brasil.
4. Departamento de Telemedicina, Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo (SP), Brasil.
5. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Lavras - Lavras (MG), Brasil.
6. Rede Brasileira de Pesquisa em Terapia Intensiva (BRICNet) - São Paulo (SP), Brasil.
7. Organização de Pesquisa Acadêmica, Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo (SP), Brasil.
8. Instituto da Responsabilidade Social, Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo (SP), Brasil.
9. Instituto de Pesquisa, HCor-Hospital do Coração - São Paulo (SP), Brasil.
10. Departamento de Cuidados Críticos, Hospital Moinhos de Vento - Porto Alegre (RS), Brasil.
11. Instituto de Cardiologia do Distrito Federal - Brasília (DF), Brasil.
12. Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
13. Departamento de Medicina de Emergência, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.
14. Instituto de Ensino e Pesquisa, Hospital Sírio-Libanês - São Paulo (SP), Brasil.
15. Centro de Pesquisa Australiano e Neozelandês em Terapia Intensiva, School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University - Melbourne, Austrália.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 3 de outubro de 2021

Aceito em 13 de novembro de 2021

Autor correspondente:

Adriano José Pereira
Hospital Israelita Albert Einstein
Avenida Albert Einstein, 700
CEP: 05652-900 - São Paulo (SP), Brasil
E-mail: adriano.pereira2@einstein.br

Editor responsável: Felipe Dal-Pizzol

DOI: 10.5935/0103-507x.20220003-pt

Plano de análise estatística de um ensaio clínico randomizado em *cluster* em unidades de terapia intensiva geral adulto no Brasil: *TELE-critical care verSus usual Care On ICU PErformance* (TELESCOPE)

RESUMO

Objetivo: O ensaio *TELE-critical Care verSus usual Care On ICU PErformance* (TELESCOPE) visa avaliar se uma intervenção complexa por telemedicina em unidades de terapia intensiva, que se concentra em rondas multidisciplinares diárias realizadas por intensivistas a distância, reduzirá o tempo de permanência na unidade de terapia intensiva em comparação com os cuidados habituais.

Métodos: O TELESCOPE é um ensaio nacional, multicêntrico, controlado, aberto, randomizado em *cluster*. O estudo testa a eficácia de rondas multidisciplinares diárias realizadas por um intensivista por meio de telemedicina em unidades de terapia intensiva brasileiras. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local do centro coordenador do estudo e pelo Comitê de Ética em Pesquisa local de cada uma das 30 unidades de terapia intensiva, de acordo com a legislação brasileira. O ensaio está registrado no ClinicalTrials.gov (NCT03920501). O desfecho primário é o tempo de internação na unidade de terapia intensiva, que será analisado

considerando o período basal e a estrutura dos dados em *cluster*, sendo ajustado por covariáveis predefinidas. Os desfechos exploratórios secundários incluem a classificação de desempenho da unidade de terapia intensiva, a mortalidade hospitalar, a incidência de infecções nosocomiais, o número de dias sem ventilação mecânica aos 28 dias, a taxa de pacientes que recebem alimentação oral ou enteral, a taxa de pacientes sob sedação leve ou em alerta e calmos e a taxa de pacientes sob normoxemia.

Conclusão: De acordo com as melhores práticas do ensaio, divulgamos nossa análise estatística antes de bloquear a base de dados e iniciar as análises. Esperamos que essa prática de notificação evite o viés das análises e aprimore a interpretação dos resultados apresentados.

Descritores: Tempo de internação; Equipe de assistência ao paciente; Projeto de pesquisa; Interpretação estatística de dados; Telemedicina; Mortalidade hospitalar; Cuidados críticos; Unidades de terapia intensiva; Brasil

Registro no ClinicalTrials.gov: NCT03920501

INTRODUÇÃO

A procura por cuidados críticos prestados em unidades de terapia intensiva (UTIs) é crescente em todo o mundo.⁽¹⁾ Estima-se que essa procura sobrecarregue os sistemas de saúde dos países de baixa e média renda com grande pressão e estresse. Os países de baixa e média renda têm geralmente pouca disponibilidade de leitos de UTI ou experimentam os efeitos de disparidades regionais significativas, bem como o envelhecimento da população sem controle adequado dos principais determinantes de saúde dos países.⁽²⁻⁴⁾

Uma abordagem para enfrentar o aumento na procura por atendimento de pacientes gravemente enfermos é melhorar a eficiência da UTI, em vez de apenas aumentar os leitos de UTI.⁽⁵⁾ As rondas multidisciplinares diárias (RMDs) são uma



abordagem que otimiza os cuidados na UTI.⁽⁶⁻⁸⁾ Elas consistem em discussões sistemáticas centradas no paciente, com o objetivo de estabelecer metas terapêuticas conjuntas para as 24 horas seguintes de cuidado na UTI.⁽⁶⁾ No entanto, ainda não existe o melhor método para a realização de RMDs. O ensaio *TELE-Critical Care versus Care On ICU PErformance* (TELESCOPE) visa avaliar se uma intervenção envolvendo RMDs guiadas apoiadas por um especialista (intensivista) a distância por meio de telemedicina^(9,10) e *feedback* da auditoria sobre o desempenho dos cuidados reduzirá o tempo de internação (TI) em UTI em comparação com um grupo controle.⁽¹¹⁾

Aqui, apresentamos a análise estatística atualizada e finalizada do ensaio TELESCOPE. O recrutamento para o ensaio já foi concluído, mas a coleta de dados está em curso, e nenhuma análise de dados foi realizada.

MÉTODOS

O TELESCOPE é um ensaio nacional, multicêntrico, controlado, aberto, randomizado em *cluster*. O estudo testa a eficácia de RMDs realizadas por um intensivista por meio de telemedicina em UTIs brasileiras. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) local do centro coordenador do estudo (Hospital Israelita Albert Einstein - CAAE: 01523118.0.1001.0071) e pelo CEP local de cada uma das 30 UTIs, conforme a legislação brasileira. O ensaio está registrado no ClinicalTrials.gov (NCT03920501). Mais informações sobre o Plano de Análise Estatística (SAP - *Statistical Analysis Plan*) podem ser encontradas em ClinicalTrials.gov.

Desfechos

Os desfechos primários, secundários e outros desfechos exploratórios são descritos na tabela 1. O período de seguimento para definir todos os desfechos será truncado aos 90 dias a partir da admissão na UTI.

Crítérios de elegibilidade para unidades de terapia intensiva (*clusters*)

No nível do *cluster*, podiam ser incluídas UTIs de hospitais públicos ou filantrópicos, com um mínimo de oito leitos de UTI e médicos e enfermeiros residentes registrados. Permitiu-se apenas uma unidade por hospital.

Excluimos as UTIs que já apresentavam RMDs, definidas da seguinte forma:

1) Reuniões (RMDs) ≥ 3 vezes por semana, durante os dias úteis, conduzidas por um intensivista certificado e documentadas em prontuários médicos com duração de visita fixa (> 5 minutos/paciente), com o uso de uma ferramenta de apoio (*checklist* ou formulário padrão), orientada por objetivos, com base em protocolos definidos, incluindo todos os pacientes internados na UTI

ou

2) Gestão mensal de indicadores (auditoria e *feedback*) com planejamento específico. Excluimos também as UTIs especializadas (UTIs que internam exclusivamente pacientes de cirurgia cardíaca, neurológica e queimados) e as unidades semi-intensivas ou coronarianas.

Crítérios de elegibilidade para pacientes

Foram elegíveis para inclusão, em nível de pacientes, todos os pacientes consecutivos internados na UTI, com idade igual ou superior a 18 anos após o início do ensaio.

Excluimos pacientes internados na UTI devido a questões relacionadas com a justiça (uma vez que, em tais circunstâncias, a admissão ou alta da UTI pode ser determinada por lei e não por razões médicas) e pacientes previamente incluídos no ensaio TELESCOPE (para a análise do desfecho primário).

Intervenção

Para uma descrição da intervenção, ver o documento do protocolo TELESCOPE.⁽¹¹⁾ Resumidamente, a intervenção experimental consiste em RMD a distância liderada por intensivistas certificados com a equipe multidisciplinar local (médico, enfermeiro e fisioterapeuta). Além disso, são apresentados indicadores de desempenho da UTI para cada coordenador das UTIs participantes, bem como para os teleintensivistas, e são organizadas reuniões mensais a distância entre a liderança local da UTI e o respectivo teleintensivista, para discutir esses indicadores e estabelecer eventuais planos de ação para melhoria. Não serão realizadas intervenções nas UTIs randomizadas para o grupo controle.

Randomização e mascaramento

Após um período de observação de 2 meses (período basal), no qual foram reunidos indicadores de desempenho de UTIs elegíveis sem qualquer intervenção (com o propósito de obter dados para randomização, análise e caracterização do estado inicial das UTIs), as UTIs elegíveis para o estudo foram randomizadas. As 30 UTIs foram, então, aleatoriamente distribuídas ou ao grupo intervenção ($n = 15$) ou ao grupo controle ($n = 15$), utilizando um algoritmo aleatorizado restrito, que minimiza o desequilíbrio entre os grupos de tratamento por meio das seguintes covariáveis basais em nível de UTI:^(19,20)

- 1) Número de leitos de UTI.
- 2) Média do *Simplified Acute Physiology Score 3* (SAPS 3), em pontos.
- 3) Tempo de permanência (TI) médio em UTI, em dias.
- 4) Taxa de mortalidade hospitalar padronizada (TMHP).
- 5) Taxa de utilização de recursos padronizada (TURP), e
- 6) Uma variável *dummy* de duas categorias para a região brasileira onde a UTI está localizada (Regiões Sul e Sudeste *versus* Regiões: Norte, Nordeste e Centro-Oeste).

Tabela 1 - Desfechos do ensaio TELESCOPE

Desfecho	Descrição
Desfecho primário	
No nível do paciente	O TI na UTI, medido em dias, considerando o intervalo de tempo em horas entre a admissão dos pacientes na UTI e de alta da UTI (ou seja, transferência para outro serviço de saúde ou outro hospital) ou óbito na UTI, conforme definido pela data e hora do sistema do hospital. A data e a hora são registradas pelo profissional de saúde responsável pela coleta de dados. O TI na UTI é derivado em períodos de 24 horas com casas decimais, como recomendado ⁽¹²⁾
Desfechos exploratórios secundários	
No nível da unidade	Classificação da unidade de acordo com os perfis definidos pela TURP e pela TMHP ^(13,14) . A TURP reflete a taxa observada/esperada de recursos utilizados (estimada como TI na UTI para pacientes sobreviventes), ajustada de acordo com a gravidade da doença do paciente (SAPS 3). ⁽¹⁵⁾ A TMHP reflete a taxa observada/esperada (de acordo com a escala de gravidade) de óbitos hospitalares. Os perfis são uma combinação de TMHP (acima ou abaixo da mediana) e TURP (acima ou abaixo da mediana): cada unidade pode ser classificada em um dos quatro grupos: "mais eficiente" (TMHP e TURP < mediana); "menos eficiente" (TMHP, TURP > mediana); "com desempenho superior" (TMHP baixa, TURP alta), "com desempenho inferior" (TMHP alta, TURP baixa) ⁽¹⁴⁾
No nível individual	Mortalidade hospitalar, definida como óbito por qualquer causa, no período compreendido entre a data de admissão na UTI e a data da alta hospitalar ou óbito, o que ocorrer primeiro Incidência da IPCS, como definida pelo CDC ⁽¹⁶⁾ Incidência da EAV, como definida pelo CDC ⁽¹⁷⁾ Incidência do ITUAC, como definido pelo CDC ⁽¹⁸⁾ Dias sem ventilador aos 28 dias, definidos como o número de dias desde o desmame com sucesso até o 28º dia; os pacientes que morreram antes do desmame foram considerados como não tendo dias sem ventilador Taxa de pacientes que recebem alimentação oral ou enteral, definida como qualquer quantidade de alimentação oral ou enteral, durante a internação na UTI Taxa de pacientes sob sedação leve ou alerta e calmos [RASS = -3 a +1] Taxa de pacientes sob normoxemia SpO ₂ entre 92% e 96%
Outros desfechos exploratórios	Mortalidade na UTI Taxa de readmissão na UTI em 24 horas Proporção de utilização de VM Taxa de reintubação precoce (< 48 horas após a extubação) Taxa de extubação acidental Taxa de pacientes com elevação da cabeça do leito para pacientes em VM Taxa de utilização e duração do CVC Taxa de utilização e duração dos cateteres urinários Taxa de prevenção adequada de TEV Taxa de pacientes com controle glicêmico adequado

TI - tempo de internação; UTI - unidade de terapia intensiva; TURP - taxa de uso de recursos padronizada; TMHP - taxa de mortalidade hospitalar padronizada; TI - tempo de internação; SAPS 3 - *Simplified Acute Physiology Score 3*; IPCS - infecção primária de corrente sanguínea; CDC - *Centers for Disease Control and Prevention*; EAV - evento associado à ventilação; ITUAC - infecção do trato urinário associada a cateter; RASS - *Richmond Agitation-Sedation Scale*; SpO₂ - saturação periférica de oxigênio; VM - ventilação mecânica; CVC - cateter venoso central; TEV - tromboembolismo venoso.

Seguimos todos os passos recomendados por Carter et al. durante a aplicação do algoritmo de minimização.⁽¹⁹⁾ A randomização foi realizada três vezes, incluindo 14 unidades durante a primeira randomização, seguidas de sete e nove unidades (Figura 1). *A priori*, a decisão de realizar a randomização três vezes e determinar o número de unidades em cada randomização foi pragmática, permitindo a aprovação ética e a conclusão do período basal, respeitando o mínimo de oito unidades durante a primeira randomização e um mínimo de seis para as subseqüentes.

Para a primeira randomização, seguimos os seguintes passos: bloqueamos a base de dados com os dados basais (2 meses); realizamos a derivação das seis covariáveis

por unidade e executamos o algoritmo, gerando as combinações potenciais de alocação de unidades, sendo escolhida uma combinação aleatória de alocações. A ordem de cada unidade da base de dados foi escolhida aleatoriamente antes do algoritmo, bem como a ordem das possíveis alocações. A alocação escolhida foi codificada como zero e um pelo algoritmo. Para determinar se a intervenção seria zero ou um, realizamos a randomização simples final, e zero foi atribuído ao braço de intervenção. Para o segundo e terceiro bloco, seguimos os mesmos passos: introduzimos os dados basais do bloco anterior com sua alocação e as novas covariáveis. O algoritmo considera o bloco anterior de covariáveis para calcular o novo equilíbrio entre os braços.

Randomização	Número de unidades	2019							2020				2021
		Junho	Julho	Agosto	Setembro	Outubro	Novembro	Dezembro	Janeiro	Fevereiro	Março	...	Abril
Primeira	14	Período basal	Período basal	Intervenção/ controle	Intervenção/ controle	Intervenção/ controle	Intervenção/ controle	Intervenção/ controle	Intervenção/ controle	Intervenção/ controle	Intervenção/ controle	Intervenção/ controle	Fim da inscrição*
Segunda	2	Aguardando aprovação do CEP	Período basal	Período basal	Período de espera	Intervenção/ controle	Intervenção/ controle	Intervenção/ controle	Intervenção/ controle	Intervenção/ controle	Intervenção/ controle	Intervenção/ controle	Fim da inscrição*
	5	Aguardando aprovação do CEP	Aguardando aprovação do CEP	Período basal	Período basal	Intervenção/ controle	Intervenção/ controle	Intervenção/ controle	Intervenção/ controle	Intervenção/ controle	Intervenção/ controle	Intervenção/ controle	Fim da inscrição*
Terceira	2	Aguardando aprovação do CEP	Aguardando aprovação do CEP	Aguardando aprovação do CEP	Período basal	Período basal	Período de espera	Período de espera	Intervenção/ controle	Intervenção/ controle	Intervenção/ controle	Intervenção/ controle	Fim da inscrição*
	4	Aguardando aprovação do CEP	Aguardando aprovação do CEP	Aguardando aprovação do CEP	Aguardando aprovação do CEP	Período basal	Período basal	Período de espera	Intervenção/ controle	Intervenção/ controle	Intervenção/ controle	Intervenção/ controle	Fim da inscrição*
	3	Aguardando aprovação do CEP	Aguardando aprovação do CEP	Aguardando aprovação do CEP	Aguardando aprovação do CEP	Aguardando aprovação do CEP	Período basal	Período basal	Intervenção/ controle	Intervenção/ controle	Intervenção/ controle	Intervenção/ controle	Fim da inscrição*

Figura 1 - Intervalos de tempo de 30 unidades no ensaio TELESCOPE.

CEP - Comissão de Ética em Pesquisa. * A partir de abril, a coleta de dados continua até o desfecho hospitalar ou 90 dias após a admissão na unidade de terapia intensiva. A intervenção deve ser mantida em toda a unidade, até que o último paciente incluído tenha alta da unidade de terapia intensiva. O período de espera foi o período em que as unidades de terapia intensiva completaram seu período basal de 2 meses e estavam à espera de mais blocos para completar seu período de 2 meses para serem randomizados como um bloco.

Aplicamos a mesma ordenação aleatória de ordem e possíveis alocações de unidades. O significado de zero e um foi mantido igual ao da primeira randomização por bloco (isto é, zero para intervenção e um para controle), pois este deve seguir a determinação do primeiro bloco.⁽¹⁹⁾ Para garantir a ocultação da alocação, todas as unidades foram inscritas antes da randomização e aprovação ética, e os coordenadores da UTI e do hospital assinaram o acordo comprometendo-se com o ensaio. O estatístico responsável pela lista de randomização recebeu apenas o código identificador da UTI, sem saber a que unidade ele se referia; a lista de alocação foi enviada ao coordenador do estudo, que informou às UTIs sobre a randomização e a alocação.

As alocações foram realizadas após a conclusão do período basal em 5 de agosto de 2019, 16 de outubro de 2019 e 29 de janeiro de 2020, utilizando o software R, versão 3.5.2.

A intervenção é aberta devido à natureza do estudo (rondas de tele-UTI, reuniões de melhoria da qualidade e entrega de protocolos clínicos baseados em evidências). Os comitês científicos e de direção não têm acesso às RMDs e às reuniões mensais de *feedback*/auditoria.

Cálculo de poder

Cálculo de poder original

Antes do início do ensaio e do período basal, para o pedido de financiamento, estimamos que o TI médio de UTI seria oito (desvio-padrão - DP de 10) dias e o Coeficiente de Correlação Intraclasse (CCI) 0,018 para UTIs públicas geral adulto no Brasil.^(11,21-23) Considerando um ensaio em *cluster*

de dois braços com um CCI de 0,018, para uma diferença mínima de TI médio de 1,5 dia (8,0 a 6,5 dias) e DP de 10 dias, potência de 80% e alfa de 5%, precisaríamos de 30 *clusters* (15 unidades intervenção e 15 unidades controle) com tamanho médio de *cluster* de 500 pacientes por UTI, num período de 18 meses. Estimamos o coeficiente de variação (CV) do tamanho do *cluster* utilizando o método mínimo e máximo esperado do tamanho do *cluster*:⁽²⁴⁾ Assumindo um tamanho mínimo de *cluster* de 350 pacientes e máximo de 650 pacientes (ou seja, intervalo 300, DP aproximado de 75), para um tamanho médio de 500 pacientes, teríamos um CV aproximado de 0,15 e manteríamos poder de 80%.

Revisão do poder após o período basal

Definimos no protocolo original que, uma vez concluído o período basal para as 30 UTIs, podíamos rever o cálculo do poder. Avaliamos o período basal, e o TI médio na UTI foi de 7,8 dias, DP de 9,8 e CCI de 0,087 para um modelo sem ajuste da covariável. Tivemos TI médio na UTI e DP muito próximo do cálculo de potência original (média 8 e DP 10), mas um CCI superior ao previsto. A estimativa de poder original não levou em conta a utilização dos dados do período basal no modelo para o desfecho primário, porque não tínhamos certeza se teríamos financiamento para coletar dados em nível individual para as UTIs selecionadas, para caracterizar o período basal. Assim, utilizando o cálculo sugerido por Hemming et al.,⁽²⁵⁾ reestimamos o poder considerando o período basal, em setembro de 2019. Esse método utiliza a autocorrelação de *cluster* (CAC), definida pela razão entre o CCI entre período e o CCI dentro do período.

Considerando um ensaio paralelo em *cluster* com medida basal, estrutura de amostragem transversal, estrutura de correlação de um decaimento de dois períodos e CV de tamanho de *clusters* de 0,4 (retirado do período basal), manteríamos um poder de 80% até um valor da CAC $\geq 0,906$, sem considerar o ajuste da covariável. Calculamos a CAC nas 20 UTIs utilizadas para a estimativa do CCI inicial, utilizando períodos de seguimento semelhantes ao ensaio TELESCOPE, e, em todas as ocasiões, foi superior a 0,960. Considerando a dinâmica do TI na UTI e sua elevada correlação ao longo do tempo, esperamos que o valor da CAC seja elevado. Com base nesse cenário, após uma reunião com um conselho consultivo externo em 10 de maio de 2020, o comitê diretor decidiu manter o tamanho original da amostra e do cálculo de poder, condicionando-o a atualizar a análise para manter o ajuste da covariável e a considerar o período basal.

Coleta e tratamento de dados

A coleta e o tratamento de dados são descritos detalhadamente no artigo sobre o protocolo.⁽¹¹⁾ Os procedimentos de coleta de dados serão idênticos nas UTIs atribuídas aos braços controle e intervenção, quanto ao seguinte: na admissão na UTI, serão coletados diariamente os dados para verificar os desfechos secundários e terciários, incluindo objetivos de tratamento documentados na RMD; na alta da UTI e na alta hospitalar, data e hora e desfecho.

Análise dos métodos estatísticos

Princípios gerais de análise

População da análise

As análises estatísticas primárias serão realizadas de acordo com o princípio da intenção de tratar. Os desfechos dos pacientes serão analisados de acordo com a randomização da UTI em que cada paciente se encontrava, independentemente de a intervenção ter sido aplicada nessa UTI. O período basal é definido como os dois primeiros meses de coleta de dados em cada UTI. O período para a avaliação da intervenção será definido como o dia seguinte à randomização. Assim, os pacientes internados na UTI no dia seguinte à randomização serão contados como parte do período de intervenção/controle. A análise estatística primária também considerará o período basal nas análises, enquanto serão excluídos os pacientes internados em algumas das UTIs durante o “Período de espera” (entre o período basal e a randomização).

Bloqueio da base de dados

Todas as análises previstas nesta análise estatística serão realizadas apenas após o bloqueio da base de dados. O tratamento e a verificação dos dados ausentes e da consistência serão realizados às cegas para o código da UTI e a alocação.

Dados ausentes

Procederemos à imputação múltipla se os dados ausentes sobre as variáveis principais forem $> 5\%$ sob a hipótese de que o padrão de dados ausentes é faltante aleatório (MAR - *missing at random*), condicional aos dados observados.⁽²⁶⁾ As variáveis principais são definidas como as covariáveis a serem utilizadas na análise principal do desfecho primário: escore de gravidade SAPS 3, tipo de admissão na UTI, ventilação mecânica invasiva na admissão na UTI, número de leitos da UTI no período basal, região do Brasil onde a UTI está localizada, desempenho da UTI no período basal e ordem de randomização. Vamos seguir os passos-padrão recomendados de imputação múltipla.⁽²⁶⁾ Incluiremos o desfecho e consideraremos a estrutura dos dados em *cluster*. O modelo de imputação terá as covariáveis utilizadas no modelo principal e nas variáveis auxiliares. Começaremos com 20 conjuntos de dados imputados e alteraremos o número de conjuntos de dados imputados com base na fração de dados faltantes (FMI - *fraction of missing information*).⁽²⁷⁾ Agruparemos as estimativas utilizando as regras de Rubin. O número de semente aleatória será fixado em 2605.

Para os escores de gravidade, SAPS 3 e *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), consideraremos “zero ponto” ou “valores normais” quando faltarem dados. Se realizarmos imputação múltipla, imputaremos a pontuação final composta.

Multiplicidade

Os desfechos secundários predefinidos e as análises de subgrupos não serão ajustados para comparações múltiplas. Devem, portanto, ser interpretados como exploratórios.

Outras questões

O ensaio TELESCOPE continuou durante a pandemia da doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19). É provável que a pandemia tenha alterado as características habituais dos pacientes internados, por exemplo se uma UTI do ensaio TELESCOPE se tornasse uma referência para pacientes com COVID-19 e/ou pacientes sem COVID-19. O desempenho da UTI, tanto nos braços controle como nos intervenção, poderia ter influenciado os tomadores de decisão em nível federal, estadual e municipal para decidir quanto a designar uma UTI para a COVID-19.

Uma vez que o desempenho da UTI é, neste caso, pós-randomização, não ajustaremos se uma UTI é um centro de referência para a COVID-19 na análise; caso contrário, as vantagens da randomização serão invalidadas. Nem o comitê de direção nem os teleintensivistas foram responsáveis por decidir se uma UTI seria um centro de referência para a COVID-19.

Análises estatísticas

Vamos seguir o esquema proposto na literatura sobre o poder de otimização e a devida consideração do tempo em ensaios aleatórios em *cluster* paralelos com um período basal (ensaios longitudinais em *cluster* transversais).^(25,28,29) Assim, consideraremos os dados individuais do período basal, permitindo que a tendência secular varie aleatoriamente entre *clusters*, ampliando os componentes de efeitos aleatórios com interações entre *cluster* e período de tempo (basal *versus* pós-randomização).⁽²⁸⁾ Este período também permite que o CCI difira das observações que são feitas no mesmo período ou em períodos de tempo diferentes e para estimar dois CCIs (o “CCI dentro do período” e o “CCI entre períodos”) utilizados para estimar a CAC (a razão do CCI entre períodos e do CCI dentro do período).

Análise do desfecho primário

O modelo linear misto para o desfecho primário será conforme a Equação 1.

$$Y_{ijk} = \beta_0 + \beta_1 X_{ij} + \beta_2 j + \beta_3 Z_{ijk} + \beta_4 L_{ij} + \mu_i + v_{ij} + \varepsilon_{ijk}$$

Equação (1)

para o *Cluster* i , período de tempo j e Participante k , em que X_i denota o braço experimental para o *Cluster* i (codificado 0 ou 1), e j denota o período de tempo em que o Participante k no *Cluster* i é avaliado (0 para basal, 1 para pós-randomização). Supõe-se que o termo de erro individual é Normalmente distribuído e independente de n_{ij} e m_i . Supõe-se que os termos aleatórios são Normalmente distribuídos, e n_{ij} é tido como independente de m_i . Z_{ijk} e L_{ij} são a matriz de covariáveis em nível individual e em nível de unidade, respectivamente. b_j é o coeficiente de interesse para o ensaio, ou seja, a estimativa da diferença entre os que recebem a intervenção e os que fazem parte do grupo controle.

Para o desfecho primário, incluiremos a admissão inicial de um paciente, ou seja, não incluiremos readmissões na UTI. O desfecho primário (TI em UTI) passará a ser logarítmico para dar conta da normalidade dos resíduos do modelo misto linear. Essas duas etapas (não incluir readmissões e transformação logarítmica) foram utilizadas para os cálculos de poder.

Utilizaremos o vínculo de identidade no modelo para o desfecho primário e a correção do grau de liberdade de Satterthwaite.^(20,30,31)

Análise por protocolo do desfecho primário

Previmos um subestudo para avaliar uma análise por protocolo no ensaio TELESCOPE. Utilizaremos os princípios da inferência causal e lidaremos com a confusão e os vieses pós-randomização, mantendo a inferência baseada na randomização.⁽³²⁾ Pretendemos utilizar a abordagem de estratificação principal.⁽³³⁾

Análises de sensibilidade para o desfecho primário

Essas duas análises de sensibilidade relativas ao desfecho primário foram predefinidas no protocolo original.

Prontidão para a alta

O desfecho primário (TI na UTI) também depende de fatores externos à UTI para aqueles que melhoraram durante a internação na UTI, como a disponibilidade de leitos na enfermaria.⁽³⁴⁾ Por essa razão, especificamos para medir também o TI na UTI em termos de prontidão para a alta, ou seja, dias a partir da admissão na UTI até o primeiro dia em que a equipe de atendimento determinou que o paciente estava pronto para receber alta com vida. Essa variável foi medida durante a coleta diária de dados e será medida como contagem, porque não dispomos de tempo suficiente para sua medição. Os médicos assistentes não estavam conscientes de que isso seria um desfecho do ensaio TELESCOPE. Vamos ajustar a Equação 1 usando modelos lineares mistos generalizados para acomodá-lo usando uma distribuição de Poisson ou uma família binomial negativa com um vínculo logarítmico.

Risco concorrente de morte

O desfecho primário (TI na UTI) está sujeito ao risco concorrente de óbito.⁽¹²⁾ Portanto, o TI na UTI representa um resumo composto de dois processos: tempo para a alta da UTI com vida e tempo para o óbito na UTI. Há alternativas para resolver esse cenário, como adequar modelos de risco concorrente, modelar o tempo para dar alta com vida e considerar o tempo para o óbito na UTI como um evento concorrente, analisar o TI separadamente entre sobreviventes e não sobreviventes da UTI e ponderar estatisticamente o TI para aqueles que morreram, entre outros. Como esperado, a provável diferença nos resultados da análise do desfecho primário pode ser atribuída à determinação de se a intervenção tem um efeito sobre a mortalidade. Consideramos isso uma análise secundária porque, *a priori*, não esperávamos um impacto importante da intervenção sobre a mortalidade. Nessa análise de sensibilidade, utilizaremos o quadro de risco concorrente, apresentando a análise com razões de risco específicas da causa e razões de risco de subdistribuição para o tempo até a alta com vida.⁽³⁵⁾

Os modelos serão ajustados para as mesmas seis covariáveis da análise primária, e o período basal será considerado como o TI médio na UTI no nível da unidade no período basal. Consideraremos a estrutura de dados correlacionada com um “modelo de fragilidade partilhada”.

Análise dos desfechos secundários no nível da unidade de terapia intensiva

A classificação do desempenho da UTI será definida no período basal e após os períodos de intervenção, sem considerar se a unidade está no grupo intervenção ou controle. Assim, estimaremos se haverá uma mudança para um melhor desempenho das UTIs no grupo intervenção, ou seja, se haverá mais frequentemente UTIs “mais eficientes” e “com desempenho superior” no grupo intervenção. Com base nos antecedentes de que a intervenção poderá ser mais eficiente ao longo do tempo, numa análise exploratória, analisaremos a classificação do desempenho das UTIs nos últimos 3 meses da intervenção. Para os desfechos em nível de UTI, incluiremos todos os pacientes que preencheram todos os critérios de inclusão, além de readmissões.

Análises de desfechos secundários no nível do paciente

Para todos os desfechos secundários no nível do indivíduo, ajustaremos a Equação 1 usando modelos lineares mistos generalizados para acomodar cada desfecho secundário (por exemplo, modelo logístico misto para mortalidade; modelo misto Poisson/negativo binomial para taxas etc.). Ajustaremos para as mesmas covariáveis, salvo quando não for possível devido ao tipo de desfecho. Por exemplo, os eventos associados ao ventilador só podem ser medidos em pacientes com ventilação mecânica invasiva.

Para os desfechos secundários que envolvam taxas ou pacientes-dia, cateter-dia etc., incluiremos todos os pacientes que preencham os critérios de inclusão, bem como readmissões.

Ajuste da covariável

Estipulamos no protocolo original que as análises dos desfechos primários e secundários seriam ajustadas por covariáveis. Com base na literatura sobre os determinantes do TI na UTI, iremos ajustar por três covariáveis no nível do paciente e quatro covariáveis no nível da UTI:

- SAPS-3 (termo contínuo).
- Tipo de admissão na UTI (três categorias: médica, cirúrgica eletiva e cirúrgica não programada).
- Ventilação mecânica invasiva na admissão em UTI (duas categorias: sim e não).
- Número de leitos de UTI no período basal (termo contínuo).
- Região brasileira onde a UTI está localizada (duas categorias: Sul/Sudeste e Norte/Nordeste/Centro-Oeste).

- Desempenho da UTI no período basal (quatro categorias: mais eficiente, menos eficiente, com desempenho superior e com desempenho inferior).
- Grupos de randomização (três categorias: primeiro, segundo e terceiro bloco).

A análise de subgrupos para o desfecho primário será realizada para seis subgrupos:

- Tipo de admissão na UTI (três categorias: médica, cirúrgica eletiva, cirúrgica não programada).
- Tercis do SAPS 3 (definido por “ntile(SAPS3.3)”).
- Ventilação mecânica invasiva na admissão na UTI (duas categorias: sim, recebe ventilação mecânica invasiva na admissão na UTI; não, recebe outro suporte respiratório em vez de ventilação mecânica invasiva, ou nenhum).
- Grupos etários (três categorias: 18 - 39 anos, 40 - 59 anos, a partir de 60 anos).
- Desempenho da UTI no período basal (quatro categorias: mais eficiente, menos eficiente, com desempenho superior, com desempenho inferior).
- Tempo de calendário a partir da intervenção em trimestres (como categórico).

Os subgrupos serão analisados adicionando um termo de interação entre o X_{ij} na Equação 1 e o subgrupo de interesse e um termo para o efeito fixo do subgrupo de interesse se este ainda não for uma covariável. O valor de p para a interação será avaliado por um teste de razão de probabilidade comparando o modelo sem a interação e com a interação.

Divulgação

Seguiremos a extensão CONSORT para os ensaios randomizados em *cluster*.⁽³⁶⁾ Os resultados do ensaio TELESCOPE serão comunicados de forma transparente, independentemente de quais sejam, e divulgados aos centros participantes, à agência financiadora, à comunidade científica e à sociedade. Qualquer desvio ao protocolo e a este SAP será destacado.

Financiamento

O estudo foi realizado em parceria com o Ministério da Saúde brasileiro por meio do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI - SUS, NUP 25000.018804/2018-23) e classificado em um dos objetivos do Plano Nacional de Saúde, destacando a relevância e potencial contribuição do projeto para a governança do SUS, de acordo com a portaria 3.362, de 8 de dezembro de 2017. O patrocinador não teve qualquer participação no projeto, na coleta, no tratamento, na análise e interpretação dos dados, na redação do relatório e nem na decisão de submeter o relatório para publicação.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer à equipe central do TELESCOPE, à equipe de coleta de dados de cada unidade de terapia intensiva participante, assim como ao Hospital Israelita Albert Einstein, ao Ministério da Saúde brasileiro e à Rede Brasileira de Pesquisa em Terapia

Intensiva (BRICNET) pelo seu apoio na realização do estudo.

Contribuições dos autores

OT Ranzani e AJ Pereira contribuíram igualmente para este artigo.

REFERÊNCIAS

- Adhikari NK, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD. Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet*. 2010;376(9749):1339-46.
- Ranzani OT, Bastos LS, Gelli JG, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250,000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *Lancet Respir Med*. 2021;9(4):407-18.
- Veras RP, Oliveira M. Aging in Brazil: the building of a healthcare model. *Cienc Saude Colet*. 2018;23(6):1929-36.
- GBD 2016 Brazil Collaborators. Burden of disease in Brazil, 1990–2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018;392(10149):760-75.
- Valley TS, Noritomi DT. ICU beds: less is more? Yes. *Intensive Care Med*. 2020;46(8):1594-6.
- Lane D, Ferri M, Lemaire J, McLaughlin K, Stelfox HT. A systematic review of evidence-informed practices for patient care rounds in the ICU. *Crit Care Med*. 2013;41(8):2015-29.
- Kim MM, Barnato AE, Angus DC, Fleisher LA, Fleisher LF, Kahn JM. The effect of multidisciplinary care teams on intensive care unit mortality. *Arch Intern Med*. 2010;170(4):369-76.
- Pronovost PJ, Angus DC, Dorman T, Robinson KA, Dremsizov TT, Young TL. Physician staffing patterns and clinical outcomes in critically ill patients: a systematic review. *JAMA*. 2002;288(17):2151-62.
- Wilcox ME, Adhikari NK. The effect of telemedicine in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2012;16(4):R127.
- Young LB, Chan PS, Lu X, Nallamothu BK, Sasson C, Cram PM. Impact of telemedicine intensive care unit coverage on patient outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2011;171(6):498-506.
- Noritomi DT, Ranzani OT, Ferraz LJ, Dos Santos MC, Cordioli E, Albaladejo R, Serpa Neto A, Correa TD, Berwanger O, de Moraes LC, Schettino G, Cavalcanti AB, Rosa RG, Biondi RS, Salluh JI, Azevedo LC, Pereira AJ; TELESCOPE Trial Investigators. TELE-critical Care verSus usual Care On ICU PErformance (TELESCOPE): protocol for a cluster-randomised clinical trial on adult general ICUs in Brazil. *BMJ Open*. 2021;11(6):e042302.
- Harhay MO, Ratcliffe SJ, Small DS, Suttner LH, Crowther MJ, Halpern SD. Measuring and analyzing length of stay in critical care trials. *Med Care*. 2019;57(9):e53-9.
- Rapoport J, Teres D, Lemeshow S, Gehlbach S. A method for assessing the clinical performance and cost-effectiveness of intensive care units: a multicenter inception cohort study. *Crit Care Med*. 1994;22(9):1385-91.
- Rothen HU, Stricker K, Einfalt J, Bauer P, Metnitz PG, Moreno RP, et al. Variability in outcome and resource use in intensive care units. *Intensive Care Med*. 2007;33(8):1329-36.
- Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, lapichino G, Edbrooke D, Capuzzo M, Le Gall JR; SAPS 3 Investigators. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med*. 2005;31(10):1345-55.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Healthcare Safety Network (NHSN). Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central Line Associated Bloodstream Infection). 2018. Available from: https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/4PSC_CLABSCurrent.pdf
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Healthcare Safety Network (NHSN). Pneumonia (Ventilator-associated [VAP] and non-ventilator-associated Pneumonia [PNEU]) Event. [Internet]. 2018. Available from: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/6pscvapcurrent.pdf>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Healthcare Safety Network (NHSN). Urinary Tract Infection (Catheter-Associated Urinary Tract Infection [CAUTI] and Non-Catheter-Associated Urinary Tract Infection [UTI]) and Other Urinary System Infection [USI]) Events. [Internet]. 2018. Available from: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/7pscscauticurrent.pdf>
- Carter BR, Hood K. Balance algorithm for cluster randomized trials. *BMC Med Res Methodol*. 2008;8:65.
- Richards-Belle A, Mouncey PR, Wade D, Brewin CR, Emerson LM, Grieve R, Harrison DA, Harvey S, Howell D, Mythen M, Sadique Z, Smyth D, Weinman J, Welch J, Rowan KM; POPPI Trial Investigators. Psychological Outcomes following a nurse-led Preventative Psychological Intervention for critically ill patients (POPPI): protocol for a cluster-randomised clinical trial of a complex intervention. *BMJ Open*. 2018;8(2):e020908.
- Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB). Brazilian ICUs Project. Profile of the ICUs. 2018 [cited 2018 Sep 1]. Available from: <http://www.utisbrasileiras.com.br>
- Soares M, Bozza FA, Angus DC, Japiassú AM, Viana WN, Costa R, et al. Organizational characteristics, outcomes, and resource use in 78 Brazilian intensive care units: the ORCHESTRA study. *Intensive Care Med*. 2015;41(12):2149-60.
- Ranzani OT, Simpson ES, Augusto TB, Cappi SB, Noritomi DT; AMIL Critical Care Group. Evaluation of a minimal sedation protocol using ICU sedative consumption as a monitoring tool: a quality improvement multicenter project. *Crit Care*. 2014;18(5):580.
- Eldridge SM, Ashby D, Kerry S. Sample size for cluster randomized trials: effect of coefficient of variation of cluster size and analysis method. *Int J Epidemiol*. 2006;35(5):1292-300.
- Hemming K, Kasza J, Hooper R, Forbes A, Taljaard M. A tutorial on sample size calculation for multiple-period cluster randomized parallel, cross-over and stepped-wedge trials using the Shiny CRT Calculator. *Int J Epidemiol*. 2020;49(3):979-95.
- Sterne JA, White IR, Carlin JB, Spratt M, Royston P, Kenward MG, et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ*. 2009;338:b2393.
- Madley-Dowd P, Hughes R, Tilling K, Heron J. The proportion of missing data should not be used to guide decisions on multiple imputation. *J Clin Epidemiol*. 2019;110:63-73.
- Hemming K, Taljaard M, Forbes A. Analysis of cluster randomised stepped wedge trials with repeated cross-sectional samples. *Trials*. 2017;18(1):101.

29. Copas AJ, Hooper R. Cluster randomised trials with different numbers of measurements at baseline and endline: sample size and optimal allocation. *Clin Trials*. 2020;17(1):69-76.
30. Hussey MA, Hughes JP. Design and analysis of stepped wedge cluster randomized trials. *Contemp Clin Trials*. 2007;28(2):182-91.
31. Leyrat C, Morgan KE, Leurent B, Kahan BC. Cluster randomized trials with a small number of clusters: which analyses should be used? *Int J Epidemiol*. 2018;47(1):321-31.
32. Hernán MA, Robins JM. Per-protocol analyses of pragmatic trials. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1391-8.
33. Agbla SC, De Stavola B, DiazOrdaz K. Estimating cluster-level local average treatment effects in cluster randomised trials with non-adherence. *Stat Methods Med Res*. 2020;29(3):911-33.
34. Harhay MO, Ratcliffe SJ, Halpern SD. Measurement error due to patient flow in estimates of intensive care unit length of stay. *Am J Epidemiol*. 2017;186(12):1389-95.
35. Wolkewitz M, Cooper BS, Bonten MJ, Barnett AG, Schumacher M. Interpreting and comparing risks in the presence of competing events. *BMJ*. 2014;349:g5060.
36. Campbell MK, Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG; CONSORT Group. Consort 2010 statement: extension to cluster randomised trials. *BMJ*. 2012;345:e5661.