

RAE – CEA – 05P04

**RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA SOBRE O
PROJETO “EFEITO DE UMA ESTRATÉGIA
VENTILATÓRIA PROTETORA NA SOBREVIVÊNCIA DE
PACIENTES COM SÍNDROME DE DESCONFORTO
RESPIRATÓRIO AGUDO (ARDS).”**

Antonio Carlos Pedroso de Lima

Fernando Henrique Ferraz Pereira da Rosa

- São Paulo, julho de 2005 -

CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA – CEA
RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA – CÓDIGO 05P04

TÍTULO: Relatório de análise estatística sobre o projeto “Efeito de uma estratégia ventilatória protetora na sobrevida de pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo (ARDS).”

PESQUISADORES: Silvia Corral de Arêa Leão Souza e Marcelo Britto Passos Amato.

INSTITUIÇÃO: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

FINALIDADE: Publicação.

RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE: Antonio Carlos Pedroso de Lima e Fernando Henrique Ferraz Pereira da Rosa.

REFERÊNCIA DESTE TRABALHO: LIMA, A.C.P e ROSA, F.H.F.P. **Relatório de Análise Estatística sobre o projeto “Efeito de uma estratégia ventilatória protetora na sobrevida de pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo (ARDS).”** São Paulo, IME-USP, 2005 (RAE – CEA – 05P04).

FICHA TÉCNICA

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKAIKE, H. (1974). A new look at the statistical model identification. **IEEE Transactions on automatic control**, **19**, 716-723.

BROWER, R.G., LANKEN P.N., MACINTYRE N., MATTHAY M.A., MORRIS A., ANCUKIEWICZ M., SCHOENFELD D., THOMPSON B.T. NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE ARDS CLINICAL TRIALS NETWORK. (2004). Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. **New England Journal of Medicine**, **351** (4), 327-336.

HOLLIS, S. and CAMPBELL, F. (1999). What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. **British Medical Journal**, **319**, 670-674.

KLEIN, P. J. and MOESCHBERGER, M. L. (1997). **Survival analysis: techniques for censored and truncated data**. 1.ed. New York: Springer-Verlag. 502p.

MARINI, J.J. (1994). Ventilation of the acute respiratory distress syndrome: looking for Mr. Goodmode. **Anesthesiology**, **80**, 972-975.

R DEVELOPMENT CORE TEAM (2005). **R: A language and environment for statistical computing**. Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, Disponível em: <http://www.R-project.org>.

THERNEAU, T.M. and GRAMBSCH, P.M. (2000) **Modeling survival data: extending the Cox model**. 1.ed. New York: Springer-Verlag. 350p.

TUKEY, J.W. (1970) **Exploratory data analysis**. 1.ed. New York: Addison Wesley. 666p.

PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS

Microsoft Word 2000

R versões 2.0.1 e 2.1.0

TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS

[Entre parênteses encontra-se a classificação “Statistical Theory & Method Abstracts (ISI)”]

Análise Descritiva Unidimensional (03:010)

Análise Descritiva Multidimensional (03:020)

Análise de Sobrevivência (13:070)

ÁREAS DE APLICAÇÃO

Bioestatística (14:030)

Medicina – Epidemiologia (14:040)

ÍNDICE

RESUMO	6
1. Introdução	7
2. Descrição do estudo e das variáveis	8
3. Análise descritiva	11
3.1. Análise unidimensional e de caracterização da amostra.....	12
3.2. Comparação basal por PEEP aleatorizado	13
3.3. Comparação basal por PEEP efetivo	14
3.4. Curvas de sobrevivência	15
4. Discussão da análise descritiva.....	16
5. Análise Inferencial.....	17
6. Conclusão	19
APÊNDICE A: TABELAS - ANÁLISE DESCRITIVA	20
APÊNDICE B: GRÁFICOS - ANÁLISE DESCRITIVA	24
APÊNDICE C: ESTIMATIVAS PARA OS MODELOS DE COX AJUSTADOS	50
APÊNDICE D: GRÁFICOS DE RESÍDUOS PARA O MODELO DE COX AJUSTADO	53

RESUMO

A síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (ARDS) é uma síndrome clínica devastadora de lesão aguda aos pulmões. No tratamento de pacientes sofrendo de ARDS é usual utilizar-se um ventilador mecânico para corrigir os níveis de oxigênio no sangue. Diversos ajustes podem ser realizados nesse aparelho, que afetam a dinâmica do processo respiratório.

O objetivo deste estudo é avaliar como a utilização de uma nova estratégia de ventilação mecânica protetora se compara com a estratégia convencional, considerando como resposta o tempo de sobrevivência de pacientes com ARDS. O estudo envolveu 549 pacientes de 23 hospitais norte-americanos, durante o período de outubro de 1999 a fevereiro de 2002.

A análise estatística dos dados, realizada através de técnicas de análise de sobrevivência, apontou que a nova estratégia protetora reduz significativamente a taxa de óbito dos pacientes. Os resultados devem ser considerados com cautela devido à influência desproporcional de duas observações na análise.

1. Introdução

A Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (ARDS, do inglês *Acute Respiratory Distress Syndrome*) é uma síndrome clínica devastadora de lesão aguda aos pulmões, que afeta tanto pacientes clínicos como cirúrgicos. Clinicamente, é caracterizada por dificuldade de respiração (dispnéia), baixo teor de oxigênio no sangue (hipoxemia) e redução do grau de expansão pulmonar (compliância), podendo culminar na falha de diversos órgãos, como o coração e o cérebro.

O tratamento de pacientes com ARDS é feito em uma unidade de terapia intensiva (UTI), e seu sucesso depende da identificação e correção das causas dessa síndrome. Para a correção da hipoxemia é usual utilizar-se a ventilação mecânica, que consiste no acoplamento de uma máquina ao paciente, a fim de o auxiliar na respiração. Um tubo plástico é inserido através das vias nasais ou da boca até a traquéia e é então ligado ao ventilador mecânico, que permite um aumento na pressão com que o ar é enviado aos pulmões.

Diversos ajustes podem ser realizados no ventilador mecânico, que interferem na forma como o ar chega ao tubo na traquéia do paciente e como o processo respiratório ocorre dali até os alvéolos dos pulmões. Fatores como a concentração de íons de hidrogênio e pressão parcial dos níveis de gás carbônico e oxigênio afetam drasticamente o processo respiratório, e devem ser controlados com cautela.

A utilização de estratégias de ventilação convencionais pode danificar os pulmões (Marini, 1994), por exemplo, através do excesso de oxigenação ou do fechamento alveolar. No presente estudo propõe-se a adoção de uma estratégia ventilatória protetora, com aumento dos valores de pressão expiratória final (PEEP) e limitação de pressão e volume, permitindo excesso de dióxido de carbono no sangue (hipercapnia).

Nesse contexto, o objetivo do estudo é avaliar como a utilização de uma nova estratégia protetora se compara com a estratégia convencionalmente empregada para a ventilação mecânica, considerando como resposta o tempo de sobrevivência de

pacientes com ARDS e buscando estabelecer quais os principais fatores responsáveis pelas diferenças eventualmente encontradas.

2. Descrição do estudo e das variáveis

Esse estudo envolveu 549 pacientes em UTIs de 23 hospitais norte-americanos (Brower et al, 2004), durante o período de outubro de 1999 a fevereiro de 2002.

Todos os pacientes estavam sob ventilação mecânica e o principal parâmetro ventilatório foi a pressão expiratória final positiva (PEEP, *positive end-expiratory pressure*). Valores baixos dessa pressão mantêm o pulmão com um volume menor de ar, havendo um maior risco de fechamento dos alvéolos, condição que pode desencadear uma série de processos com graves conseqüências ao paciente. Valores mais altos dessa pressão implicam em maior oxigenação e menor necessidade de inalação de oxigênio, ao mesmo tempo em que o risco de fechamento dos alvéolos é diminuído, na medida em que o pulmão fica com um maior volume de ar. Entretanto, a administração de valores maiores de PEEP tem desvantagens, como a depressão circulatória e um maior risco de hiperdistensão pulmonar. Ainda assim, acredita-se que o menor risco de fechamento dos alvéolos proporcionado por essa estratégia possa compensar suas desvantagens.

De forma a verificar essa hipótese, os pacientes foram alocados aleatoriamente a dois tratamentos diferentes: PEEP alto e baixo. Eles foram então acompanhados durante 180 dias, ou até o óbito, o que ocorresse primeiro. Vários critérios foram utilizados para inclusão e exclusão dos pacientes no estudo, como por exemplo, o nível de gravidade da condição clínica ou o tipo de patologia que causou a internação. Variáveis que sabidamente têm influência na sobrevida, como por exemplo a gravidade da doença e a idade, foram medidas para cada paciente, a fim de permitir o controle de seu efeito.

Um fator de complicação na análise dos dados é que nem todo paciente pôde ser submetido ao PEEP que lhe foi atribuído. Isso ocorreu devido a diversos fatores,

como por exemplo o não cumprimento do protocolo pelo médico responsável ou a condição do paciente que não lhe permitiu suportar o nível especificado. O PEEP que foi efetivamente aplicado ao paciente também foi registrado. Dessa forma temos o PEEP efetivo, que foi aplicado ao paciente, e o PEEP aleatorizado, que representa a qual tratamento o paciente deveria ter sido submetido. Surge então o problema de qual PEEP usar na análise dos dados.

Uma das possíveis abordagens de análise é o uso do *Intention to Treat*, que, de acordo com Hollis and Campbell (1999), propõe que a análise seja feita baseada nos tratamentos originalmente aleatorizados, independente dos pacientes terem de fato sido submetidos a esses tratamentos ou de outros desvios do protocolo. Essa abordagem é adequada caso o interesse principal do estudo seja a avaliação de um protocolo que aumente os níveis do PEEP, e tem a vantagem de manter a homogeneidade dos grupos garantida pela aleatorização. Nesse caso, considera-se na análise o PEEP aleatorizado.

Outra abordagem possível envolve a consideração do PEEP efetivo, que foi de fato aplicado a cada paciente. Nesse caso, o interesse de análise é avaliar se níveis mais altos de PEEP, quando aplicados a um paciente, melhoram a sobrevivência desse paciente. De acordo com os pesquisadores esse era o caso desse estudo, de forma que o PEEP a ser considerado na análise estatística será o PEEP efetivo. Um problema dessa abordagem é uma potencial perda de homogeneidade dos grupos, devido a não termos mais a distribuição dos tratamentos garantida pela aleatorização, o que precisará ser levado em conta na modelagem.

Além dos valores do PEEP, foram também medidas outras variáveis relacionadas aos parâmetros do ventilador mecânico e nos pacientes. Dividimos as variáveis desse estudo em quatro grupos, de acordo com seu papel: variáveis resposta, variáveis demográficas, variáveis dos parâmetros ventilatórios e variáveis medidas nos pacientes.

Variáveis resposta

- EVENTO: variável binária, que indica se o evento de interesse (óbito) foi observado (1) ou não (0);

- DOBITO: para os pacientes que faleceram indica o número de dias decorridos entre a entrada do paciente no protocolo e o óbito. Para aqueles que não faleceram indica o tempo de acompanhamento em dias (no caso, sempre 180 dias);
- TERMINO: é o tempo em dias que o paciente permaneceu na UTI até a alta ou o óbito.

Variáveis demográficas

- SEXO: sexo do paciente (masculino ou feminino);
- ETNIA: etnia do paciente (branco, negro ou outros);
- IDADE: idade do paciente em anos.

Variáveis dos parâmetros ventilatórios

- VC: volume corrente dos gases enviados para os pulmões do paciente, em ml/kg;
- FR: frequência respiratória, em ciclos por minuto;
- VM: volume minuto em ml (volume de ar em 1 minuto);
- PEEP: PEEP efetivo aplicado ao paciente, em cmH₂O;
- PLAT: pressão mantida no platô respiratório, em cmH₂O;
- PICO: pressão máxima atingida no ciclo ventilatório, em cmH₂O;
- MEDIA: pressão ventilatória média, em cmH₂O;
- FIO: percentual de oxigênio empregado durante a respiração.

Variáveis medidas nos pacientes

- PAO: é a pressão de oxigênio medida na gasometria arterial, em mmHg;

- PACO: é a pressão arterial de gás carbônico, em mmHg;
- PH: é o pH arterial, em unidade de pH;
- FALENCIA: é o número de falências orgânicas do paciente na entrada do protocolo;
- APACHE: é um índice de gravidade do paciente, variando de 0 a 299;
- A-A GRAD: gradiente alvéolo-arterial, em mmHg, também relacionado à gravidade do paciente.

Para as variáveis dos parâmetros ventilatórios e as medidas nos pacientes (menos os índices APACHE e A-A GRAD) foram feitas avaliações em 8 instantes diferentes: nos dias 1, 2, 3, 4, 7, 14, 21 e 28.

Uma última variável, que não se encaixa nos 4 grupos acima é a variável GRUPO, que indica a qual grupo cada paciente foi aleatorizado (PEEP alto ou baixo).

3. Análise descritiva

Inicialmente foi realizada uma análise descritiva unidimensional das variáveis em estudo, com a intenção de caracterizar a amostra. A seguir foi feita uma comparação basal das variáveis de interesse entre os dois grupos de PEEP aleatorizados, para verificar a eficácia da aleatorização. Verificou-se então como essa análise se altera ao ser utilizado o PEEP efetivo na formação dos grupos de comparação. Finalmente, as curvas de sobrevivência dos pacientes foram estimadas, a fim de se obter indicações iniciais do efeito de variáveis e fatores prognósticos na proporção de sobreviventes.

Nas análises que seguem serão consideradas as mensurações tomadas no primeiro dia, mesmo que houvessem informações para os outros dias de internação, Essa decisão foi tomada pelos pesquisadores baseados na experiência da prática médica, que sugere que os primeiros momentos na ventilação mecânica são decisivos na evolução clínica do paciente. Além disso, existem muitos dados faltantes para as mensurações feitas após o primeiro dia.

3.1. Análise unidimensional e de caracterização da amostra

As Tabelas A.1 até A.6 apresentam medidas resumo e tabelas de frequência para todas as variáveis do estudo. Observa-se que a distribuição dos 549 pacientes nos dois grupos (PEEP alto e baixo) foi homogênea (49% e 51%, respectivamente), e que o número total de óbitos foi de 149 (27%). Observando as medidas descritivas para a variável DOBITO (dias até o óbito), calculadas somente para os pacientes que faleceram durante o estudo, nota-se que 75% dos óbitos ocorreram entre o 1^o e o 22^o dia. Esse período é relativamente curto em relação aos 180 dias do estudo, o que indica que se o paciente falece, isso ocorre mais provavelmente em um período curto após a entrada no protocolo. Essa mortalidade precoce também é uma característica esperada para a condição clínica dos pacientes nesse estudo.

As Figuras B.1 e B.2 são matrizes de diagramas de dispersão para as variáveis dos parâmetros ventilatórios e para aquelas medidas nos pacientes. Nota-se que há dois grupos de variáveis com correlações altas entre si: frequência respiratória (FR) e volume minuto (VM) e PEEP, pressão mantida no platô respiratório (PLAT), pressão máxima atingida no ciclo ventilatório (PICO) e pressão ventilatória média (MEDIA). A correlação entre volume minuto e frequência respiratória é esperada, já que uma alteração no volume minuto implica em uma mudança correspondente na frequência respiratória. O segundo grupo de correlação alta (PEEP, pressão mantida no platô respiratório, pressão máxima atingida no ciclo ventilatório e pressão ventilatória média) também é esperado, já que essas quatro quantidades são parâmetros ventilatórios estritamente atrelados: a pressão ventilatória média, por exemplo, é calculada a partir da pressão de pico e de platô. Esses grupos de variáveis com comportamentos parecidos servem como alerta para a análise inferencial, sendo que eles devem ser considerados com cautela na hora da inclusão simultânea em um modelo. Também chama a atenção a baixa correlação entre o índice de gravidade Apache e o gradiente alvéolo-arterial (A-A GRAD), ambos relacionados à gravidade do paciente.

Uma análise foi conduzida para verificar o padrão de ocorrência de observações faltantes, que aparecem em pelo menos uma variável para 539 dos 549 pacientes. Para as variáveis resposta e demográficas, não são observados dados ausentes. Para as variáveis medidas nos pacientes e associadas aos parâmetros ventilatórios há no máximo 60 observações faltantes (pressão arterial de gás carbônico) quando são consideradas as mensurações realizadas no primeiro dia. À medida que são consideradas mensurações obtidas após períodos mais longos, o número de casos ausentes aumenta: em particular para a pressão mantida no platô respiratório no 28^o dia há 522 observações faltantes. Esse padrão é esperado dado que muitos pacientes saíram da ventilação mecânica antes do 28^o dia (seja por óbito ou por alta) e portanto não foi possível obter medições para esses valores. Há também grupos de variáveis que têm observações ausentes concomitantemente em vários indivíduos. Isso se deu, em particular, para as variáveis dos parâmetros ventilatórios. Nota-se, por exemplo, que na maioria dos casos em que observações para PEEP estavam ausentes, as medições de pressão de platô e pico também estavam. Se forem consideradas somente as observações completas e as variáveis medidas no primeiro dia, tem-se 447 observações. A distribuição dessas observações entre os dois grupos de PEEP aleatorizado continua homogênea (52% para PEEP alto e 48% para PEEP baixo).

3.2. Comparação basal por PEEP aleatorizado

Com a finalidade de comparar as variáveis explicativas incluídas no estudo de acordo com os dois grupos de PEEP aleatorizados, foram utilizados gráficos *boxplot* (Tukey, 1970) para as variáveis contínuas (Figuras B.3 a B.16) e tabelas de contingência para as variáveis discretas (Tabelas A.7 a A.9). Níveis descritivos são apresentados com a intenção de quantificar a comparação dos grupos, tendo sido calculados a partir de testes t para variáveis contínuas e de testes qui-quadrado para variáveis discretas ou categorizadas.

Nota-se, pelas Tabelas A.7 a A.9, que a distribuição de sexo, etnia e número de falências orgânicas (FALENCIA) aparenta ser homogênea entre os dois grupos. A

seguir, percebe-se uma diferença entre as médias de idade para os dois grupos de PEEP (Figura B.3), sendo que o grupo de PEEP alto tem indivíduos, em média, mais velhos (53 contra 48 anos). Para as variáveis dos parâmetros ventilatórios, em geral, nota-se uma diferença de posição das distribuições (Figuras B.4 a B.11). Essa diferença é esperada devido à relação direta desses parâmetros com o PEEP, não sendo reflexo de uma aleatorização ineficiente. Os parâmetros medidos nos pacientes não apresentaram grandes diferenças (Figuras B.12 a B.16). Em particular observamos que os dois índices de gravidade (Apache e gradiente alvéolo-arterial), têm distribuição aparentemente uniforme entre os dois grupos. Esses resultados, globalmente, mostram que a aleatorização foi eficiente em garantir a homogeneidade dos grupos com relação às variáveis explicativas (ou de confundimento).

3.3. Comparação basal por PEEP efetivo

A análise descrita na seção anterior foi repetida considerando-se grupos formados através do PEEP efetivo. De acordo com discussões com os pesquisadores, decidiu-se adotar uma discretização pela mediana ($=12$ cmH₂O), de forma que PEEP efetivo alto ficou definido como o grupo com PEEP efetivo maior ou igual a 12, e PEEP efetivo baixo ficou definido como o grupo com PEEP efetivo menor que 12.

Nas Figuras B.17 a B.30 e nas Tabelas A.10 a A.12, tem-se, respectivamente, os gráficos *boxplot* para as variáveis contínuas e tabelas de contingência para as variáveis discretas ou categorizadas, em ambos os casos, agrupando-se por PEEP efetivo.

As variáveis demográficas (idade, sexo e etnia) mantiveram o comportamento observado com o PEEP aleatorizado. As variáveis dos parâmetros ventilatórios também tiveram comportamento similar ao observado anteriormente. Alterações de comportamento que chamaram a atenção foram as de três variáveis medidas nos pacientes: o pH arterial, o índice de gravidade Apache e o gradiente alvéolo-arterial (A-A GRAD). Os gráficos *boxplot* e os níveis descritivos das comparações para essas três

variáveis (Figuras B.28, B.29 e B.30), quando comparados em relação à separação com PEEP aleatorizado, sugerem diferenças que não foram tão marcantes anteriormente. Nota-se ainda que esses três índices são indicadores de gravidade do paciente, e que as diferenças de cada um deles está no sentido de maior gravidade para pacientes submetidos ao nível alto de PEEP.

3.4. Curvas de sobrevivência

Nas Figuras B.31 a B.48 são apresentadas as estimativas de Kaplan-Meier (Klein and Moeschberger, 1997) para as curvas de sobrevivência dos pacientes acompanhados. Essas curvas usam como variável resposta o mínimo entre o tempo de óbito ou perda de acompanhamento (no caso, devido à alta hospitalar), sendo que a ocorrência de perda de acompanhamento devido a eventos que não o óbito caracterizam observações *censuradas*. Em todas as curvas de sobrevivência mostradas na análise descritiva foi retirada a informação do paciente 91, pois ela possui um tempo de censura muito alto em relação às outras (244 dias), o que tornava o gráfico pouco informativo. Essa observação foi considerada na modelagem que se segue. Instantes de censura aparecem como barras verticais no gráfico e os pontos de descontinuidade ocorrem nos instantes de óbito.

Na Figura B.31, tem-se a estimativa global, para todos os pacientes. Observa-se que a proporção de sobrevivência cai rapidamente nos primeiros 40 a 60 dias e vai se aproximando de um patamar constante para tempos mais longos. Essas duas características são esperadas e refletem a mortalidade precoce dessa síndrome e o fato de que o evento (óbito) não foi observado para 73% dos pacientes.

Nas Figuras B.32 a B.48 são apresentadas estimativas das curvas de sobrevivência para os grupos formados segundo os níveis das variáveis presentes no estudo. Para as variáveis quantitativas, foram utilizados os correspondentes tercis para a formação dos grupos. Os testes indicados em cada gráfico, Peto-Peto e log-rank, (ver Klein and Moeschberger, 1997) são de cunho descritivo, com a intenção de quantificar a

intensidade das diferenças eventualmente encontradas entre os grupos, para cada variável.

As curvas de sobrevivência para grupos de idade (Figura B.34) estão de acordo com o esperado: pacientes mais velhos têm sobrevivência menor em comparação aos pacientes mais jovens. Resultados semelhantes, concordantes com o que se espera pela prática clínica, foram obtidos para as variáveis medidas nos pacientes, como por exemplo, uma menor proporção de sobrevivência para pacientes com gravidade maior (Figuras B.45, B.47 e B.48).

Chama atenção o comportamento da sobrevivência para as variáveis relativas aos parâmetros ventilatórios (Figuras B.35 a B.42). Em particular, observa-se (Figura B.38) que valores mais altos de PEEP na amostra estão associados a uma proporção menor de sobrevivência. Isso contradiz a hipótese dos pesquisadores de que uma estratégia ventilatória que utilize valores maiores de PEEP aumenta a sobrevida dos pacientes.

4. Discussão da análise descritiva

A análise descritiva mostra como a aleatorização está funcionando no sentido de homogeneizar as variáveis explicativas entre os dois grupos de interesse (PEEP alto e baixo), e quanto dessa homogeneização se perde ao considerar o PEEP efetivo ao invés do aleatorizado. Em particular, observa-se que três variáveis diretamente relacionadas à taxa de sobrevivência (pH arterial, índice de gravidade Apache e gradiente alvéolo-arterial), apresentam diferenças entre os grupos ao considerarmos o PEEP efetivo ao invés do aleatorizado.

As curvas de sobrevivência confirmam as tendências esperadas para a maioria das variáveis mas contradiz a hipótese de interesse principal dos pesquisadores, de que valores maiores de PEEP implicam em uma maior sobrevida para os pacientes. Notemos entretanto que as curvas de sobrevivência estimadas consideram apenas *uma variável* por vez, e que o fato de que pacientes mais graves estejam alocados a

PEEP efetivo maiores pode afetar essa estimativa obtida. A modelagem apresentada na próxima seção procura corrigir esse problema.

5. Análise Inferencial

Com a finalidade de estudar a influência conjunta dos fatores prognósticos na sobrevida dos pacientes, utilizou-se o modelo de taxas de falha proporcionais de Cox (Klein and Moeschberger, 1997).

Em um primeiro momento foi ajustado um modelo com todos os fatores prognósticos (modelo saturado). As estimativas dos parâmetros para esse modelo estão apresentadas na Tabela C.1. Com a intenção de obter um modelo mais parcimonioso, foi utilizado um procedimento manual de seleção de variáveis, que constituiu na remoção, passo a passo, de fatores menos significantes, adotando como critério para a retirada do modelo níveis descritivos superiores a 5%. Ao final, obteve-se um modelo com a variável idade e os fatores prognósticos Apache, PEEP, pressão mantida no platô respiratório (PLAT), pressão arterial de gás carbônico (PACO) e pH arterial. As estimativas dos parâmetros para esse modelo encontram-se na Tabela C.2.

Como forma de verificar o método de seleção adotado, foi também utilizado um procedimento de seleção automático do tipo *stepwise*, baseado na Informação de Akaike (AIC) (Akaike, 1974), implementado no programa estatístico R (R Development Core Team, 2005). O modelo final encontrado foi quase o mesmo, exceto pela presença dos fatores pressão de pico (PICO) e pressão de oxigênio (PAO) no modelo selecionado por AIC. Esse resultado mostra ainda que as observações faltantes não têm influência significativa na seleção do modelo final, pois para utilizar o procedimento de seleção por AIC foram consideradas somente as observações com informação presente para todas as variáveis.

Para verificar a qualidade do ajuste final, foi realizada uma análise gráfica baseada nos resíduos martingal e *deviance* (Therneau and Grambsch, 2000). Os resíduos martingais são comumente utilizados para se estudar a forma funcional com

que cada variável ou fator prognóstico deve ser incorporada no modelo de regressão de Cox. Nas Figuras D.1 a D.6 são apresentados os gráficos de resíduos martingais para todas as variáveis presentes no modelo final. Pode-se observar a ausência de um padrão de associação, indicando que não é necessário transformar as variáveis. Como a distribuição dos resíduos martingais é altamente assimétrica, eles não são adequados para identificação de pontos aberrantes. Para esse fim utiliza-se os resíduos *deviance*. Na Figura D.7 é apresentado o gráfico dos resíduos *deviance* para o modelo final, que mostra a ausência de observações discrepantes.

Para verificar a suposição de taxas de falha proporcionais, foi utilizado o teste de adequação dessa suposição (ver Therneau and Grambsch, 2000), que forneceu globalmente um nível descritivo de 9%, sugerindo que não existe violação da suposição de proporcionalidade.

Para a identificação de observações influentes, foram utilizados os resíduos *dfbeta* e *score* (Therneau and Grambsch, 2000), que mostram a presença de duas observações influentes (identificadas por 04-185 e 04-533). A fim de avaliar o efeito dessas observações no modelo, foi feito um novo ajuste excluindo as duas observações, que mostrou diferenças com relação ao PEEP, cujo nível descritivo passou de 3% para 14%. Consultando os pesquisadores, não foi possível obter uma justificativa para a remoção das observações e, assim, as conclusões que se seguem devem ser vistas com cautela.

Dado que não existem indícios de violação das suposições do modelo, foram construídos intervalos de confiança para as razões de taxas de falha para cada variável e fator prognóstico. A partir desses intervalos podemos concluir que:

- Um acréscimo de 10 anos na idade de um paciente implica em uma taxa de óbito cerca de 39% maior (razão de taxas de falha igual a 1,385, IC(95%) = [1,235; 1,553]).
- Um acréscimo de 50 unidades no índice de gravidade Apache implica em uma taxa de óbito 2,5 vezes maior (razão de taxas de falha igual a 2,556, IC(95%) = [1,843; 3,543]).

- Um acréscimo de 5 cmH₂O no PEEP implica em uma taxa de óbito 25% menor (razão de taxas de falha igual a 0,758, IC(95%) = [0,587; 0,978]).
- Um acréscimo de 5 cmH₂O na pressão de platô implica em uma taxa de óbito 24% maior (razão de taxas de falha igual a 1,239, IC(95%) = [1,042; 1,472]).
- Um acréscimo de 20 mmHg na pressão arterial de gás carbônico implica em uma taxa de óbito 30% menor (razão de taxas de falha igual a 0,706, IC(95%) = [0,505; 0,986]).
- Um acréscimo de 0,1 no pH arterial implica em uma taxa de óbito 46% menor (razão de taxas de falha igual a 0,548, IC(95%) = [0,421; 0,714]).

6. Conclusão

A análise descritiva sugere diferenças entre os dois grupos de PEEP efetivo para as variáveis de confundimento, e aponta a influência de alguns fatores prognósticos na sobrevivência dos pacientes, como a idade e os índices de gravidade (Apache e pH). Através da análise inferencial, quando foi utilizado um modelo que considerava o efeito simultâneo dos diversos fatores, foi possível detectar a influência do PEEP na sobrevivência dos pacientes, e rejeitar a tendência inicial observada na análise descritiva de que níveis maiores de PEEP estavam associados a uma menor sobrevivência. Essas conclusões favorecem a hipótese dos pesquisadores de que a nova estratégia respiratória, com valores mais altos de PEEP, tem um efeito benéfico na sobrevivência dos pacientes. Esses resultados devem ser considerados com cautela devido à presença de observações influentes no conjunto de dados, conforme discutido anteriormente.

APÊNDICE A:
TABELAS - ANÁLISE DESCRITIVA

Tabela A.1 - Medidas resumo das variáveis contínuas (n=549)

Variável	Média	Desvio		Q1	Mediana	Q3	Máximo
		Padrão	Mínimo				
DOBITO	17,12	17,72	1,00	5,00	11,00	22,00	105,00
TÉRMINO	27,85	27,69	0,00	10,00	18,00	35,00	244,00
IDADE	51,15	17,22	16,00	39,00	50,00	65,00	88,00
VC	386,60	77,69	170,00	330,00	380,00	440,00	650,00
FR	28,48	7,20	9,00	23,75	29,00	35,00	48,00
VM	11,78	3,40	4,50	9,32	11,50	13,72	25,00
PEEP	11,79	4,54	5,00	8,00	12,00	14,00	24,00
PLAT	25,57	6,72	10,00	21,00	25,00	29,00	47,00
PICO	32,15	8,58	10,00	26,00	32,00	37,00	69,00
MEDIA	17,34	5,54	6,00	13,00	17,00	21,00	39,00
FIO	0,48	0,18	0,30	0,40	0,40	0,55	1,00
PAO	82,05	25,57	47,00	66,00	77,00	89,00	251,00
PACO	40,83	10,76	19,00	34,00	39,00	45,00	102,00
PH	7,37	0,08	7,09	7,32	7,39	7,43	7,60
APACHE	91,50	30,04	22,00	71,00	88,00	112,00	185,00
A-A GRAD	404,30	158,12	81,00	256,00	421,00	565,00	632,00

Tabela A.2 – Distribuição dos pacientes nos grupos de PEEP devido à aleatorização

PEEP alto	PEEP baixo
273 (49%)	276 (51%)

Tabela A.3 – Distribuição dos pacientes segundo a ocorrência de óbito

óbito	não-óbito
149 (27%)	400 (73%)

Tabela A.4 – Distribuição dos pacientes segundo o sexo

masculino	feminino
302 (55%)	247 (45%)

Tabela A.5 – Distribuição dos pacientes segundo a etnia

branco	negro	outros
412 (75%)	77 (14%)	60 (11%)

Tabela A.6 - Distribuição dos pacientes segundo o número de falências orgânicas na entrada do protocolo

	0	1	2	3	4
	200 (36%)	220 (40%)	94 (17%)	26 (5%)	8 (2%)

Tabela A.7 – Distribuição dos pacientes por sexo, segundo os grupos formados a partir da aleatorização (Nível descritivo do teste de homogeneidade: 0,422)

PEEP	SEXO	
	masculino	feminino
baixo	145 (53%)	128 (47%)
alto	157 (57%)	119 (43%)

Tabela A.8 - Distribuição dos pacientes por etnia, segundo os grupos formados a partir da aleatorização (Nível descritivo do teste de homogeneidade: 0,493)

PEEP	ETNIA		
	branco	negro	Outros
baixo	200 (73%)	39 (14%)	34 (13%)
alto	212 (77%)	38 (14%)	26 (9%)

Tabela A.9 - Distribuição dos pacientes pelo número de falências orgânicas, segundo os grupos formados a partir da aleatorização (Nível descritivo do teste de homogeneidade: 0,680)

PEEP	FALENCIA			
	0	1	2	3-4
baixo	95 (35%)	113 (41%)	50 (18%)	15 (6%)
alto	105 (38%)	107 (39%)	44 (16%)	19 (7%)

Tabela A.10 - Distribuição dos pacientes por sexo, segundo os grupos formados a partir do PEEP efetivamente empregado (Nível descritivo do teste de homogeneidade: 0,181)

PEEP	SEXO	
	masculino	feminino
baixo	132 (54%)	111 (46%)
alto	161 (56%)	127 (44%)

Tabela A.11 - Distribuição dos pacientes por etnia, segundo os grupos formados a partir do PEEP efetivamente empregado (Nível descritivo do teste de homogeneidade: 0,721)

PEEP	ETNIA		
	Branco	negro	Outros
baixo	178 (73%)	38 (16%)	27 (11%)
alto	218 (76%)	38 (13%)	32 (11%)

Tabela A.12 - Distribuição dos pacientes pelo número de falências orgânicas na entrada do protocolo, segundo os grupos formados a partir do PEEP efetivamente empregado (Nível descritivo do teste de homogeneidade: 0,467)

PEEP	FALENCIA			
	0	1	2	3-4
baixo	87 (36%)	98 (40%)	47 (19%)	11 (5%)
alto	105 (37%)	115 (40%)	46 (16%)	21 (7%)

APÊNDICE B:
GRÁFICOS - ANÁLISE DESCRITIVA

Figura B.2 - Matriz de diagramas de dispersão e correlações de Pearson para as variáveis medidas nos pacientes.

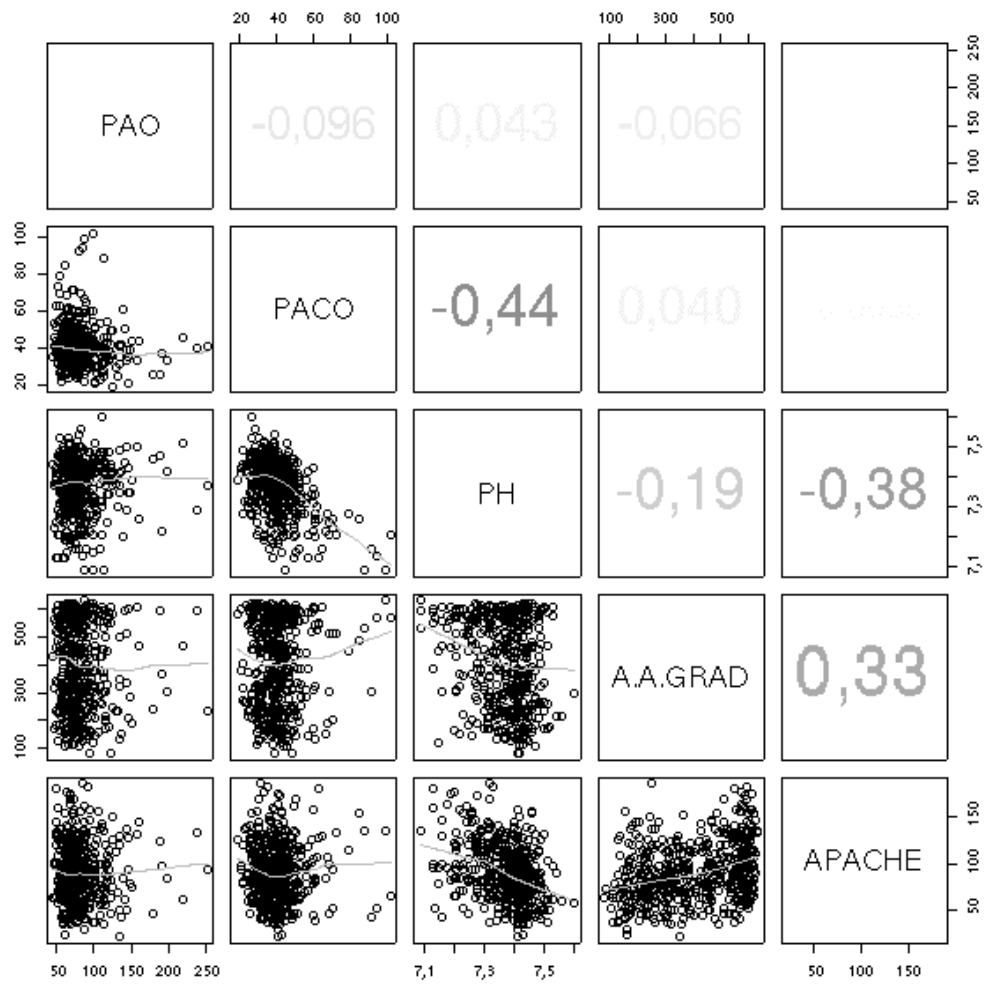


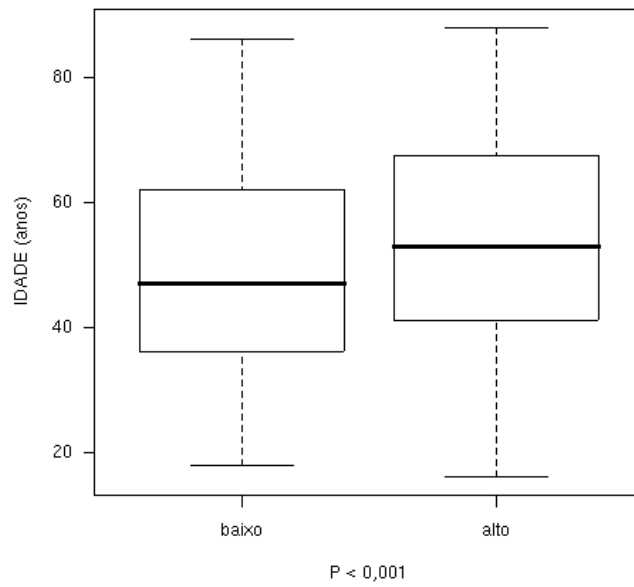
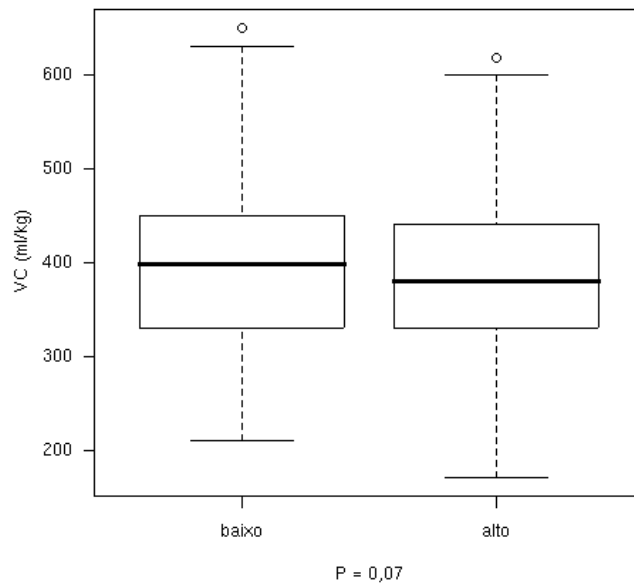
Figura B.3 - Boxplot da idade (anos) por PEEP aleatorizado**Figura B.4 - Boxplot do volume corrente (ml/kg) por PEEP aleatorizado**

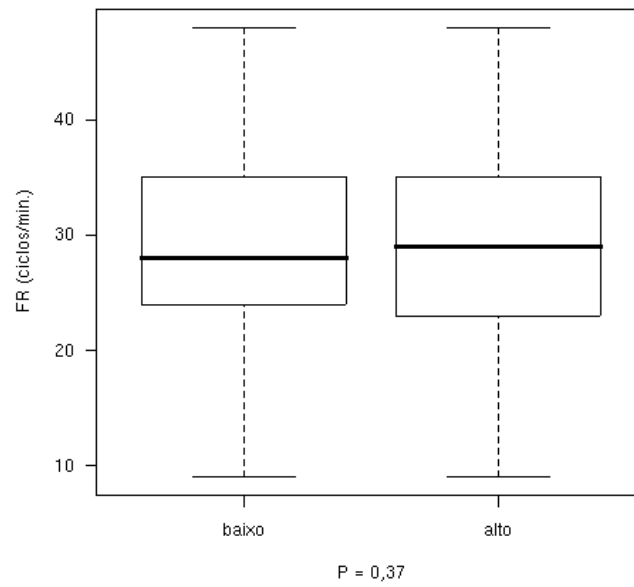
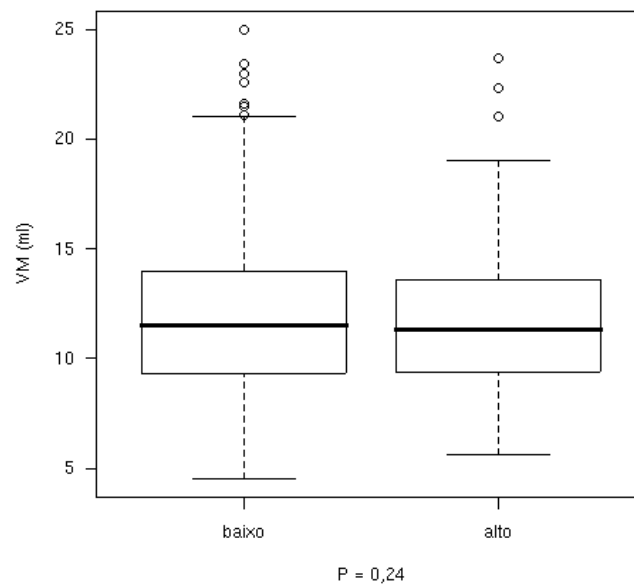
Figura B.5 - Boxplot da frequência respiratória (ciclos/minuto) por PEEP aleatorizado**Figura B.6 - Boxplot do volume minuto (ml) por PEEP aleatorizado**

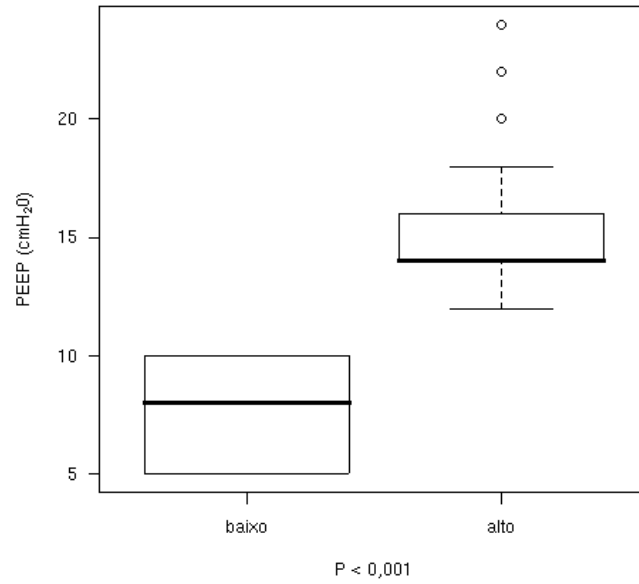
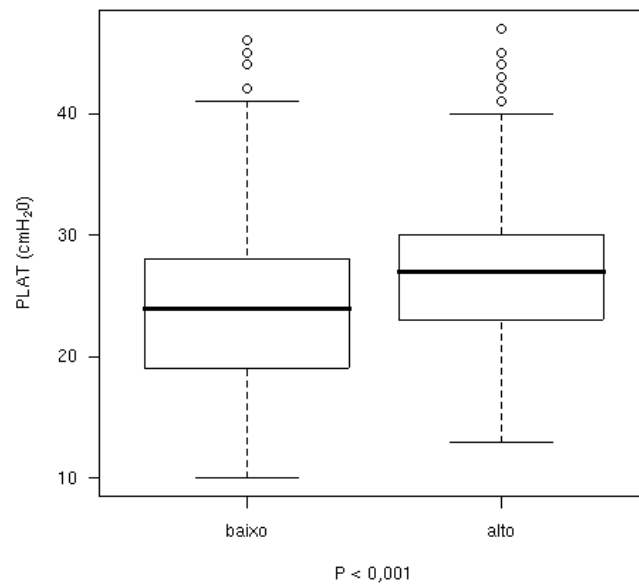
Figura B.7 - Boxplot de PEEP efetivo por PEEP aleatorizado**Figura B.8 - Boxplot da pressão mantida no platô respiratório (cmH₂O) por PEEP aleatorizado**

Figura B.9 - Boxplot da pressão máxima atingida no ciclo ventilatório (cmH₂O) por PEEP aleatorizado

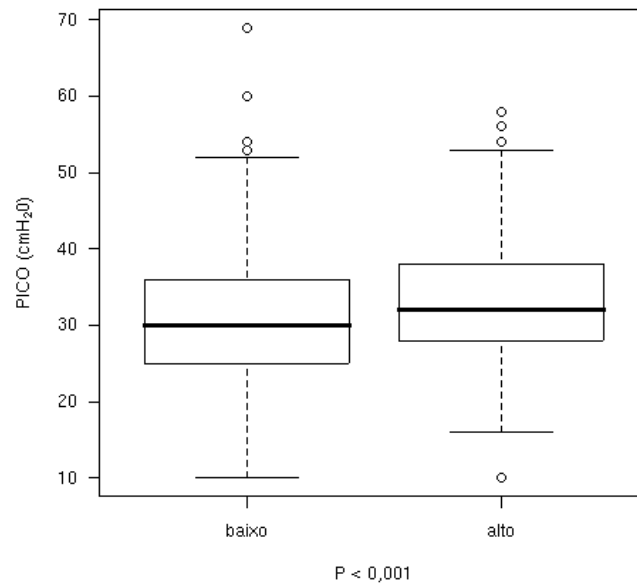


Figura B.10 - Boxplot da pressão ventilatória média (cmH₂O) por PEEP aleatorizado

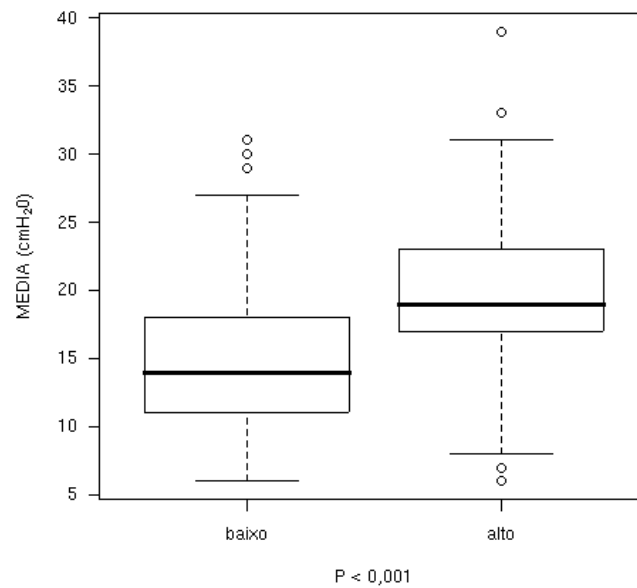


Figura B.11 - Boxplot do percentual de oxigênio empregado durante a respiração (%) por PEEP aleatorizado

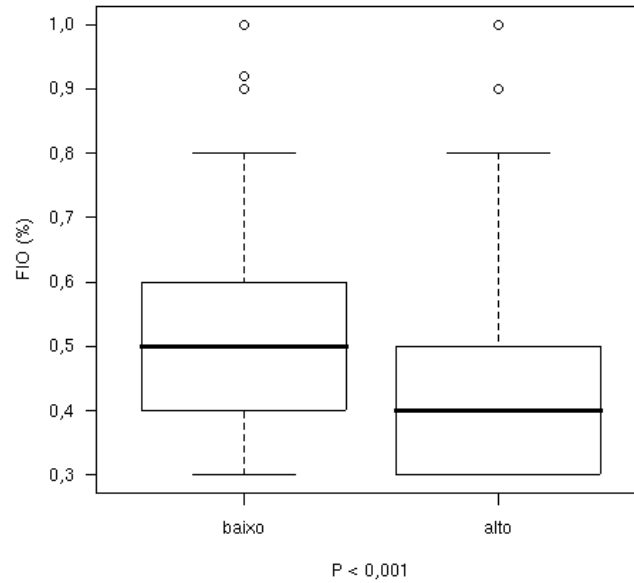


Figura B.12 - Boxplot da pressão de oxigênio medida na gasometria arterial (mmHg) por PEEP aleatorizado

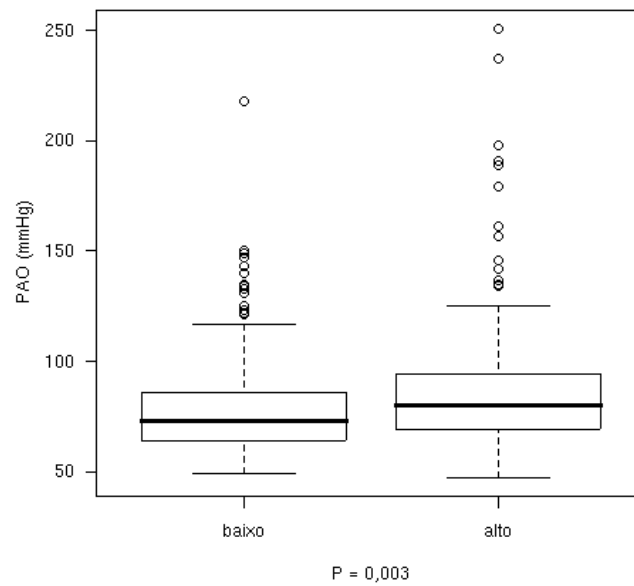


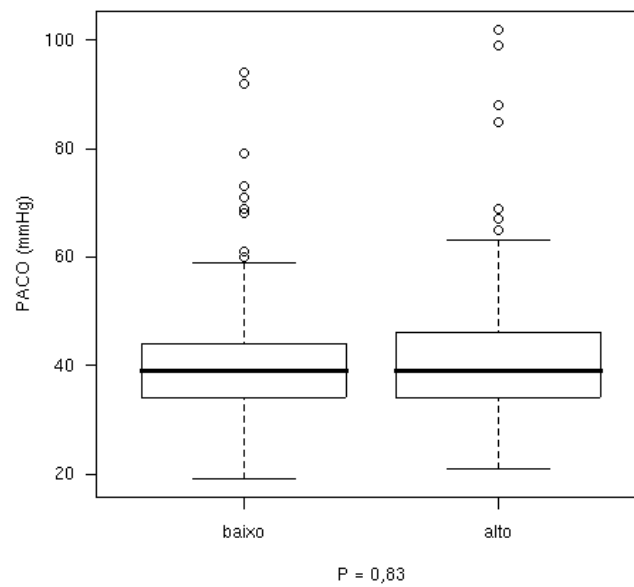
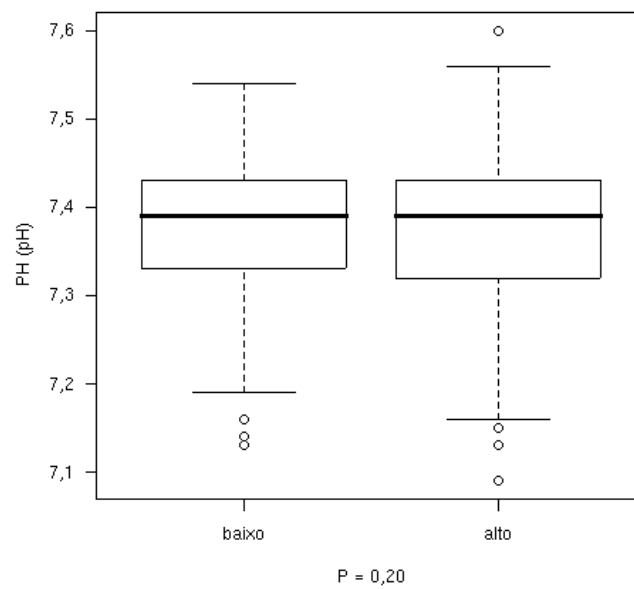
Figura B.13 - Boxplot da pressão arterial de gás carbônico (mmHg) por PEEP aleatorizado**Figura B.14 - Boxplot do pH arterial (pH) por PEEP aleatorizado**

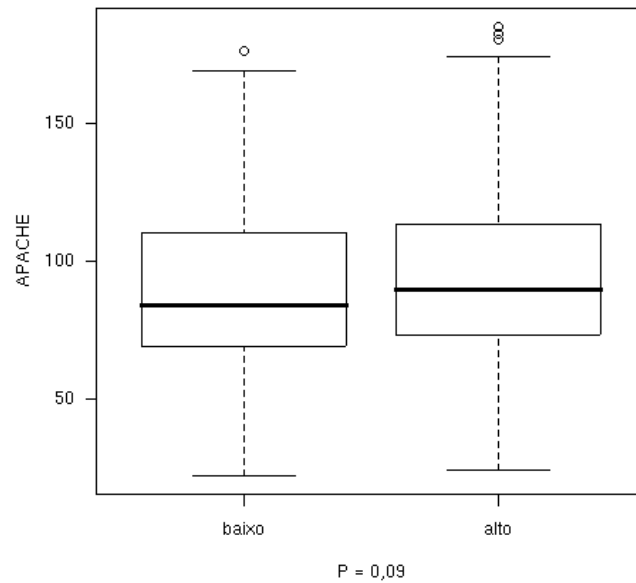
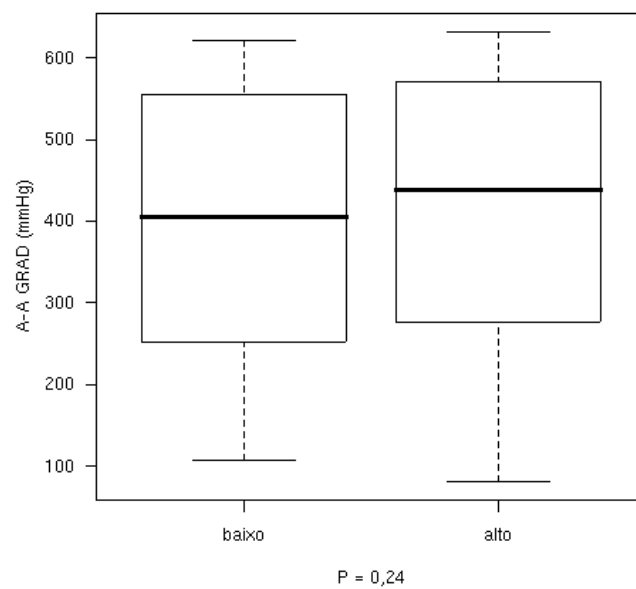
Figura B.15 - Boxplot do índice de gravidade Apache por PEEP aleatorizado**Figura B.16 - Boxplot do gradiente alvéolo-arterial (mmHg) por PEEP aleatorizado**

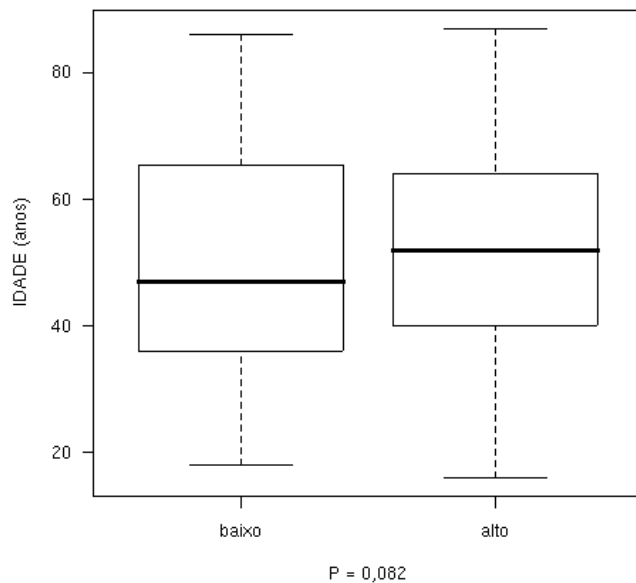
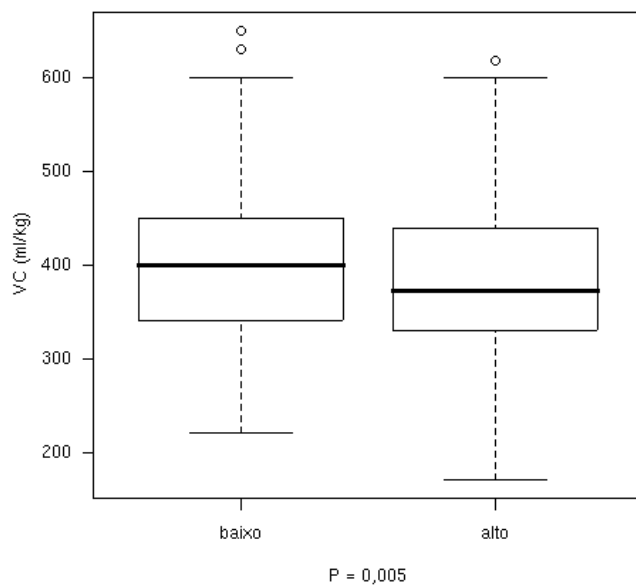
Figura B.17 - Boxplot da idade(anos) por PEEP efetivo**Figura B.18 - Boxplot do volume corrente (ml/kg) por PEEP efetivo**

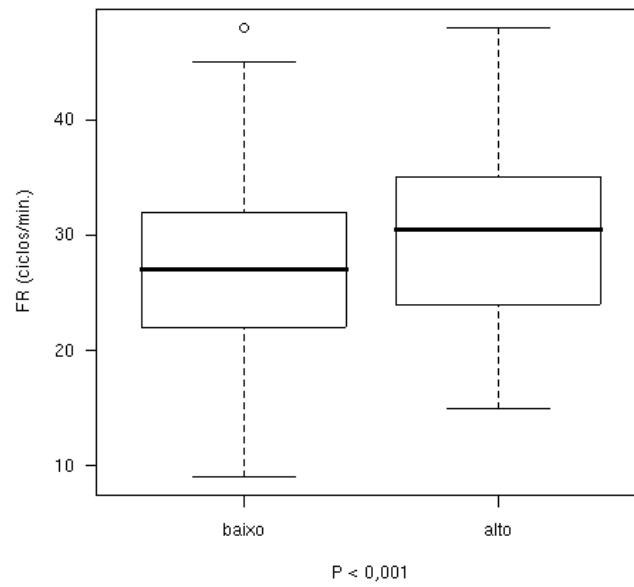
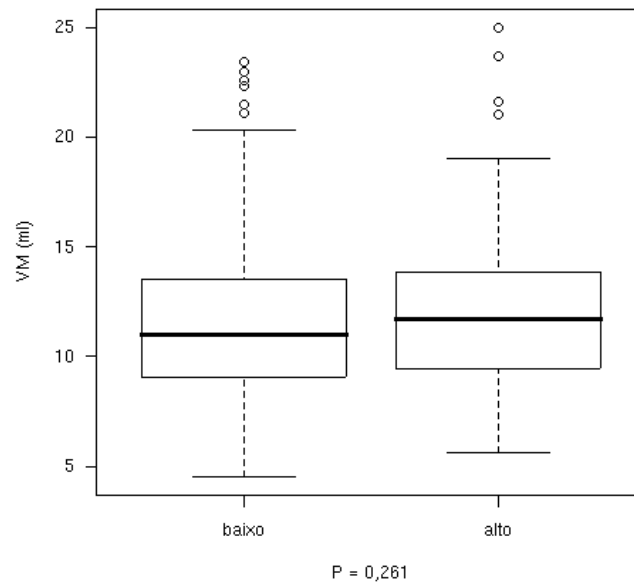
Figura B.19 - Boxplot da frequência respiratória (ciclos/minuto) por PEEP efetivo**Figura B.20 - Boxplot do volume minuto (ml) por PEEP efetivo**

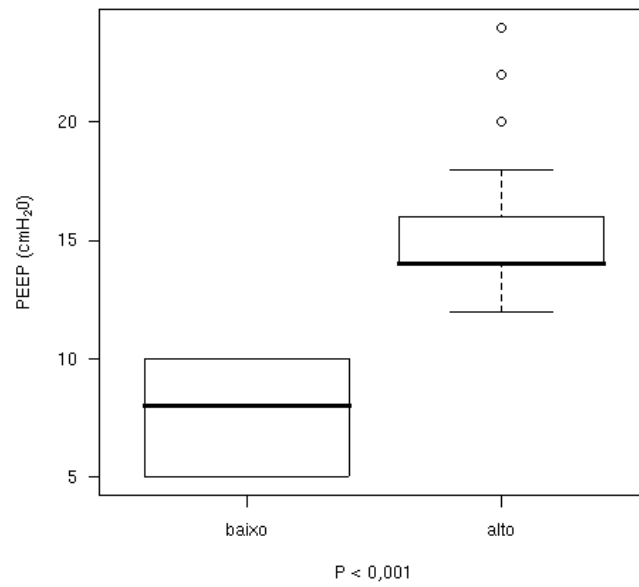
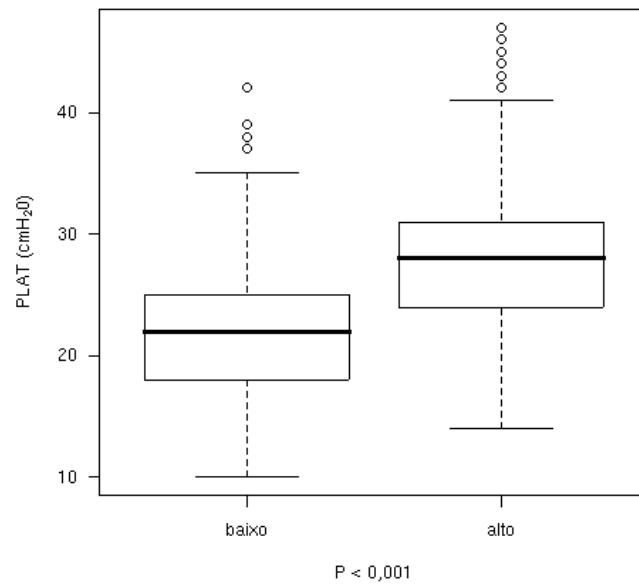
Figura B.21 - Boxplot de PEEP efetivo (categorizado) por PEEP efetivo**Figura B.22 - Boxplot da pressão mantida no platô respiratório (cmH₂O) por PEEP efetivo**

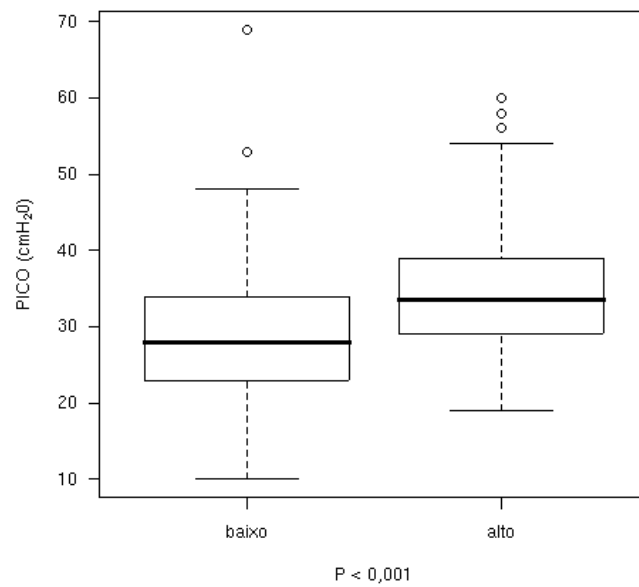
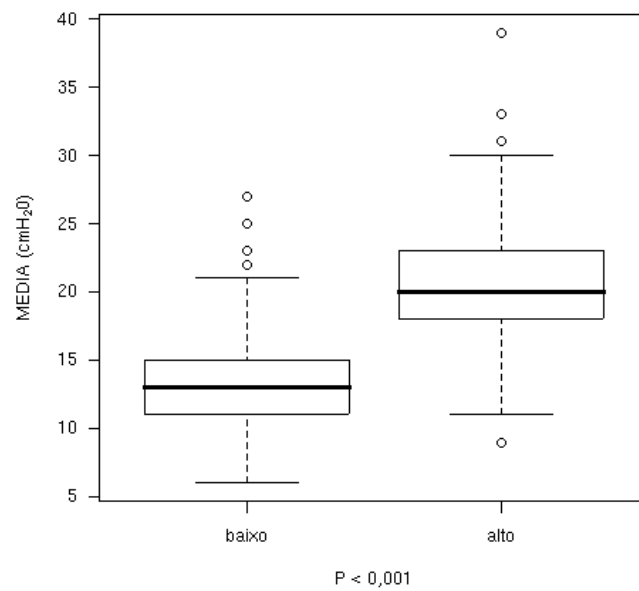
Figura B.23 - Boxplot da pressão máxima atingida no ciclo ventilatório (cmH₂O) por PEEP efetivo**Figura B.24 - Boxplot da pressão ventilatória média (cmH₂O) por PEEP efetivo**

Figura B.25 - Boxplot do percentual de oxigênio empregado durante a respiração (%) por PEEP efetivo

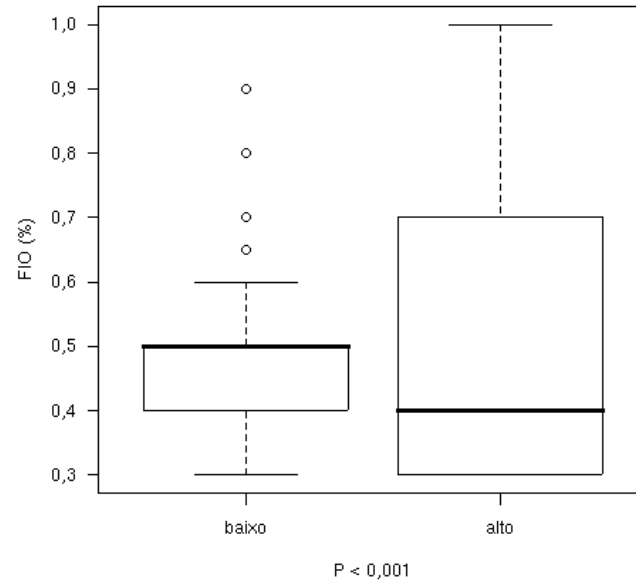


Figura B.26 - Boxplot da pressão de oxigênio medida na gasometria arterial (mmHg) por PEEP efetivo

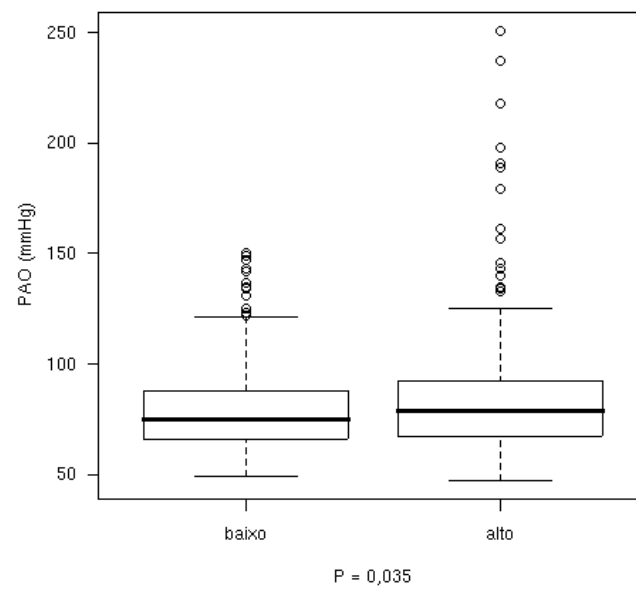


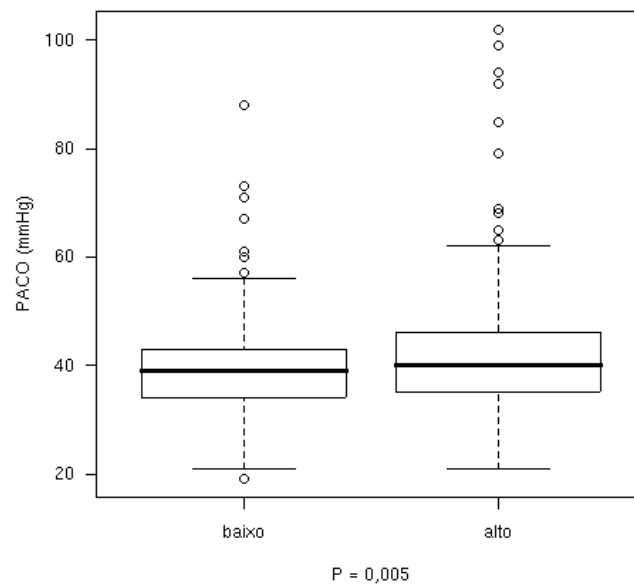
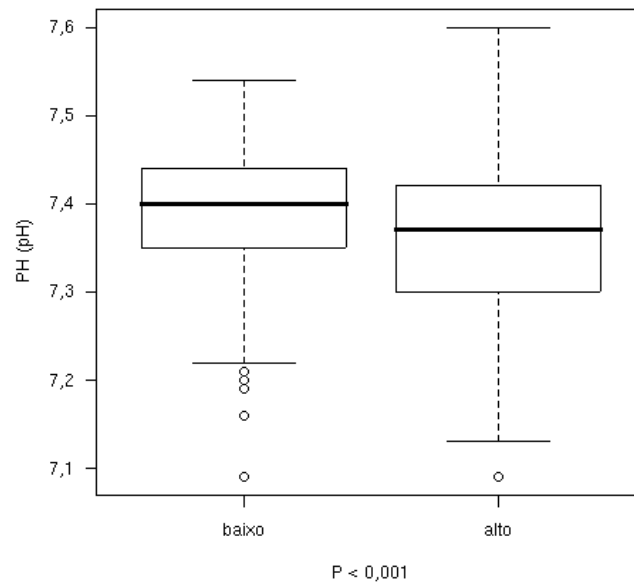
Figura B.27 - Boxplot da pressão arterial de gás carbônico (mmHg) por PEEP efetivo**Figura B.28 - Boxplot do pH arterial (pH) por PEEP efetivo**

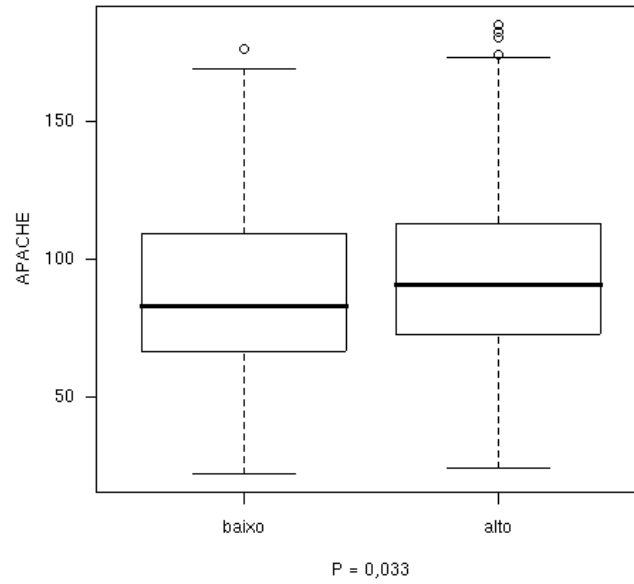
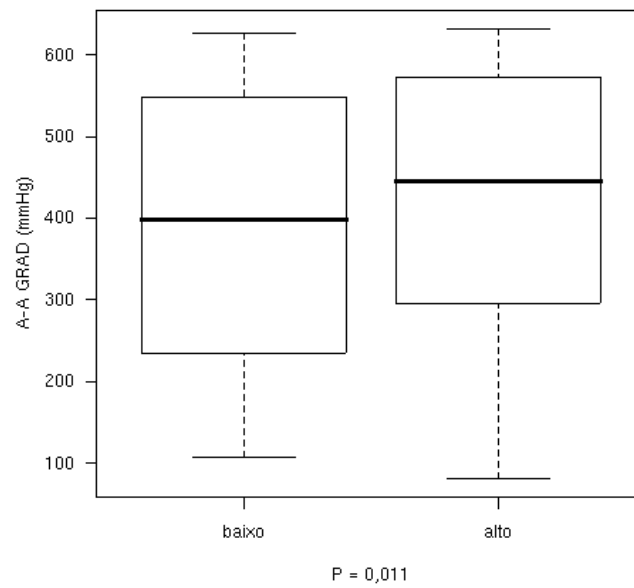
Figura B.29 - Boxplot do índice de gravidade Apache por PEEP efetivo**Figura B.30 - Boxplot do gradiente alvéolo-arterial (mmHg) por PEEP efetivo**

Figura B.31 – Curva de Kaplan-Meier para todos os pacientes no estudo. As linhas tracejadas representam intervalos de confiança pontuais, com nível de confiança de 95%.

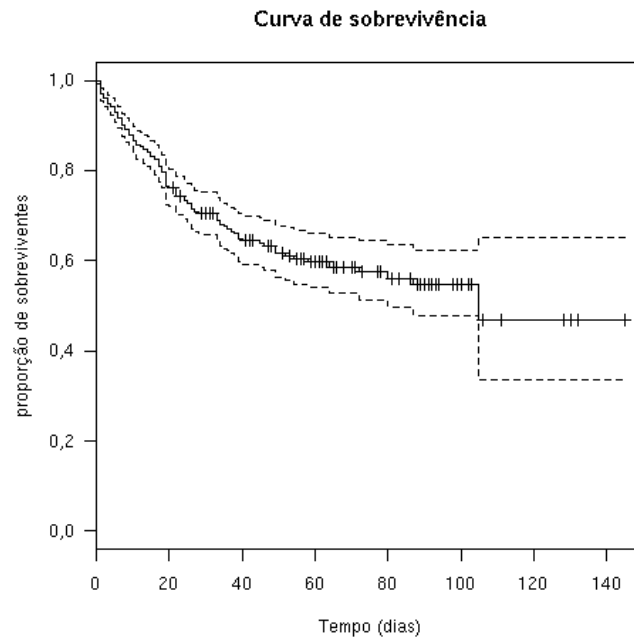


Figura B.32 - Curvas de Kaplan-Meier para os pacientes agrupados pelo sexo

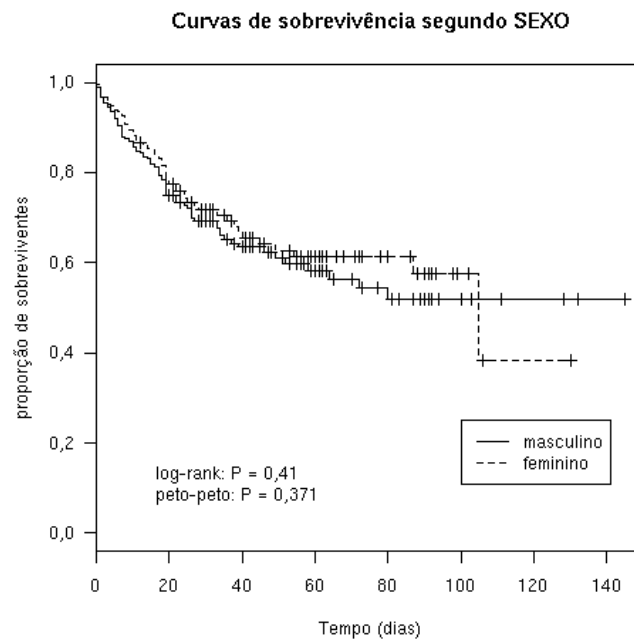


Figura B.33 - Curvas de Kaplan-Meier para os pacientes agrupados pela etnia

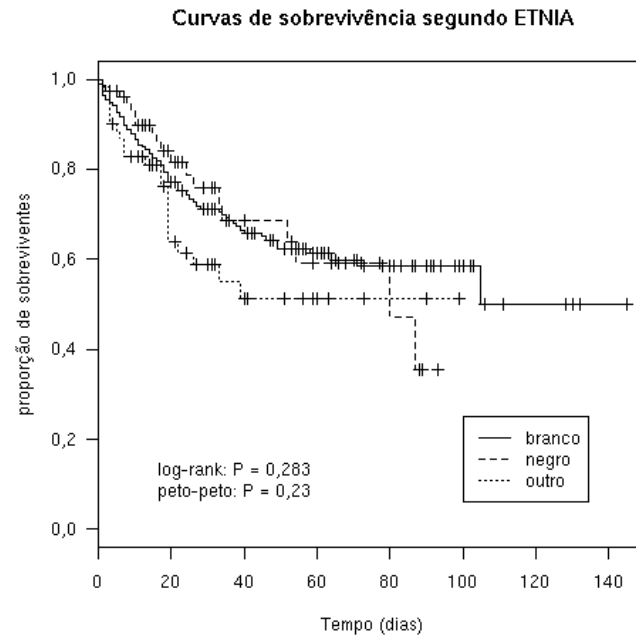


Figura B.34 - Curvas de Kaplan-Meier para os pacientes agrupados pela idade (anos)

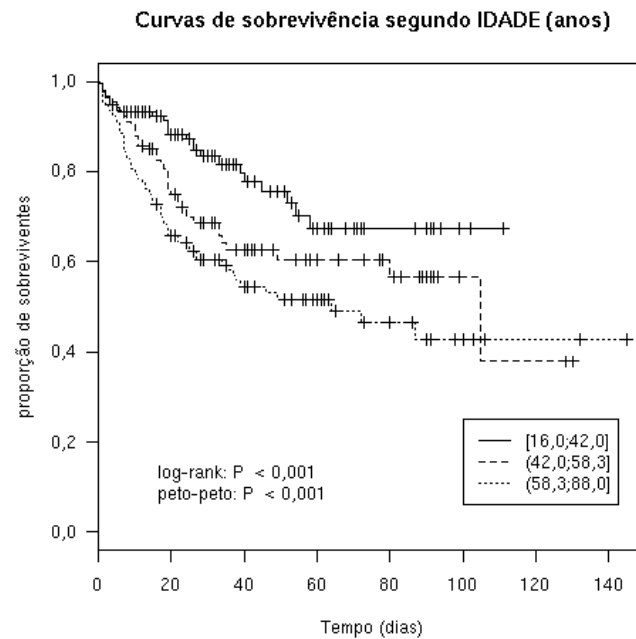


Figura B.35 - Curvas de Kaplan-Meier para os pacientes agrupados pelo volume corrente (ml/kg)

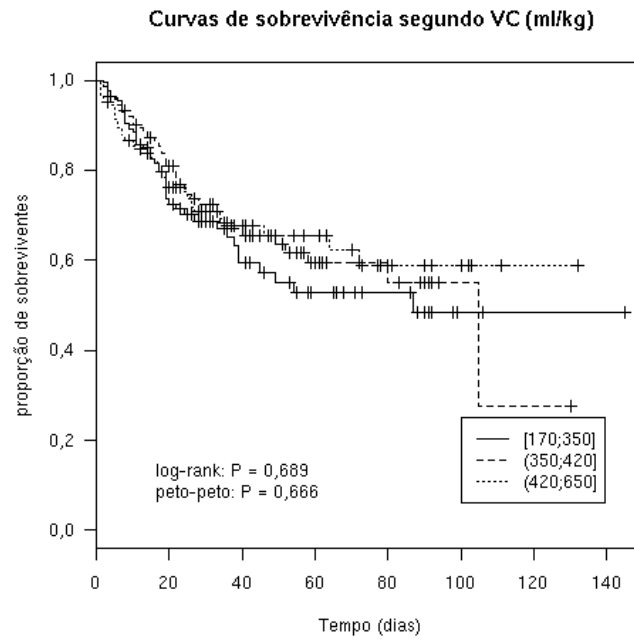


Figura B.36 - Curvas de Kaplan-Meier para os pacientes agrupados pela frequência respiratória (ciclos/minuto)

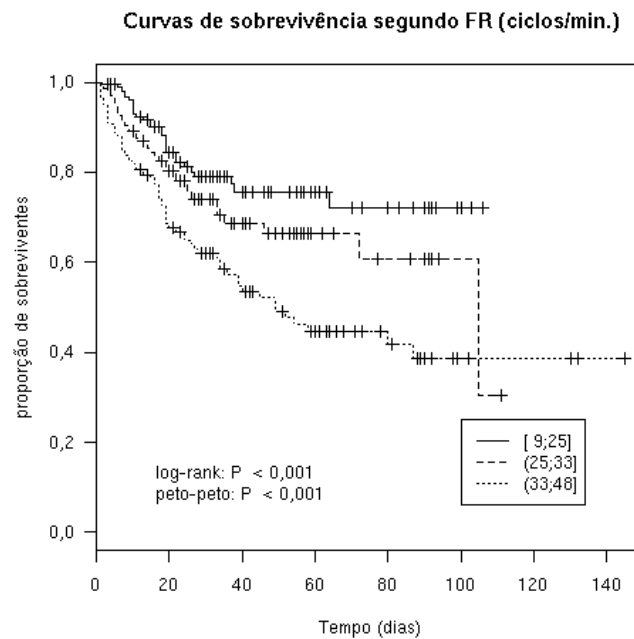


Figura B.37 - Curvas de Kaplan-Meier para os pacientes agrupados pelo volume minuto (ml)

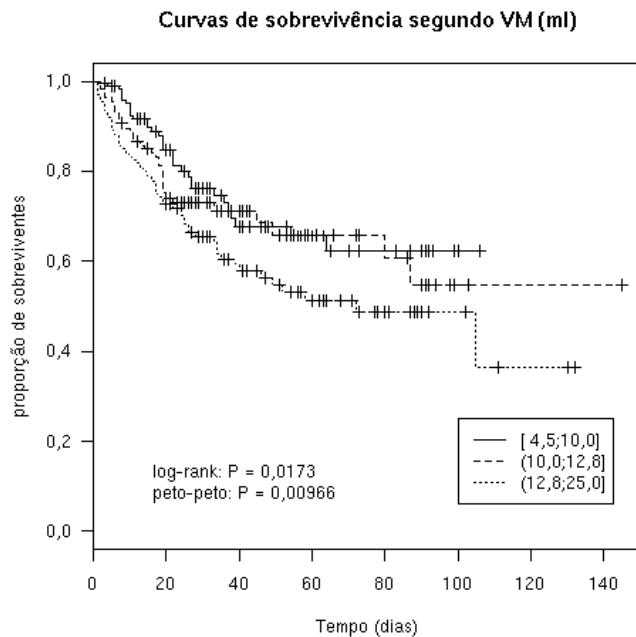


Figura B.38 - Curvas de Kaplan-Meier para os pacientes agrupados pelo PEEP efetivo

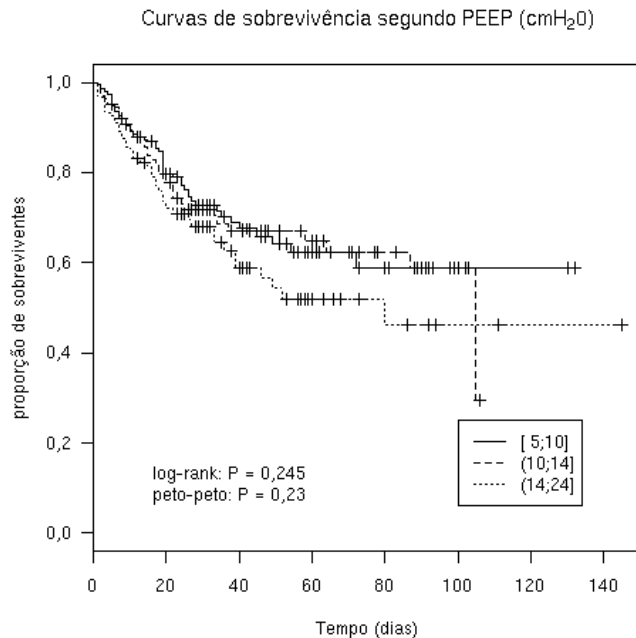


Figura B.39 - Curvas de Kaplan-Meier para os pacientes agrupados pela pressão mantida no platô respiratório (cmH₂O)

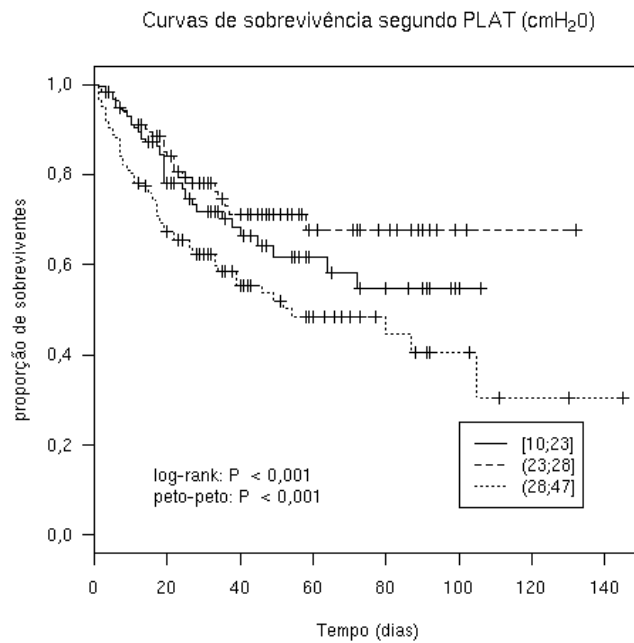


Figura B.40 - Curvas de Kaplan-Meier para os pacientes agrupados pela pressão máxima atingida no ciclo ventilatório (cmH₂O)

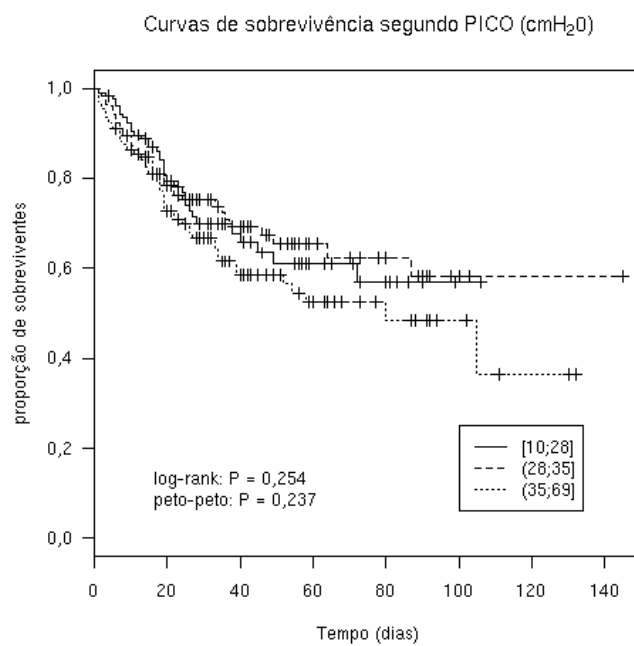


Figura B.41 - Curvas de Kaplan-Meier para os pacientes agrupados pela pressão ventilatória média (cmH₂O)

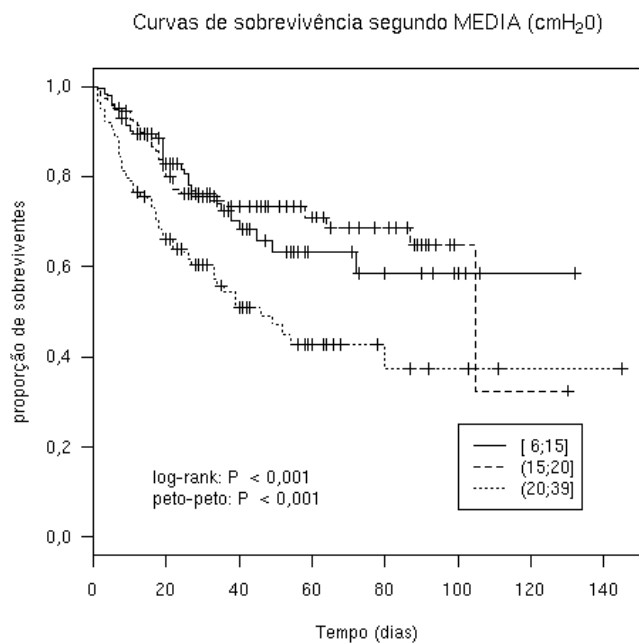


Figura B.42 - Curvas de Kaplan-Meier para os pacientes agrupados pelo percentual de oxigênio empregado durante a respiração (%)

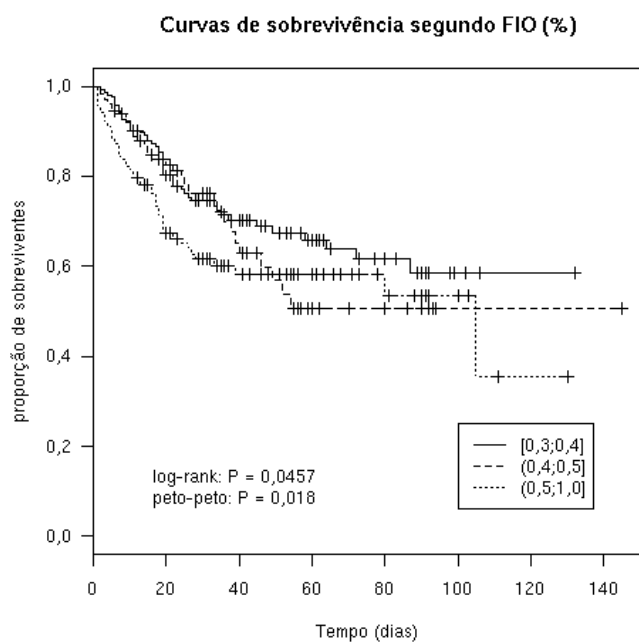


Figura B.43 - Curvas de Kaplan-Meier para os pacientes agrupados pela pressão de oxigênio medida na gasometria arterial (mmHg)

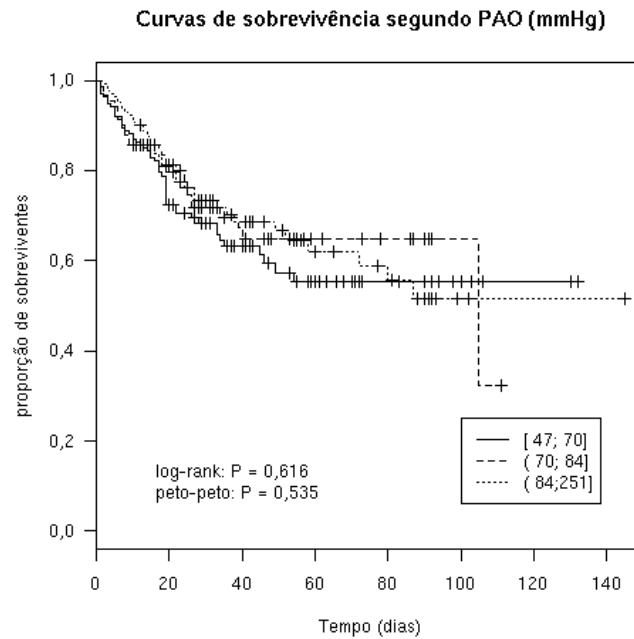


Figura B.44 - Curvas de Kaplan-Meier para os pacientes agrupados pela pressão arterial de gás carbônico (mmHg)

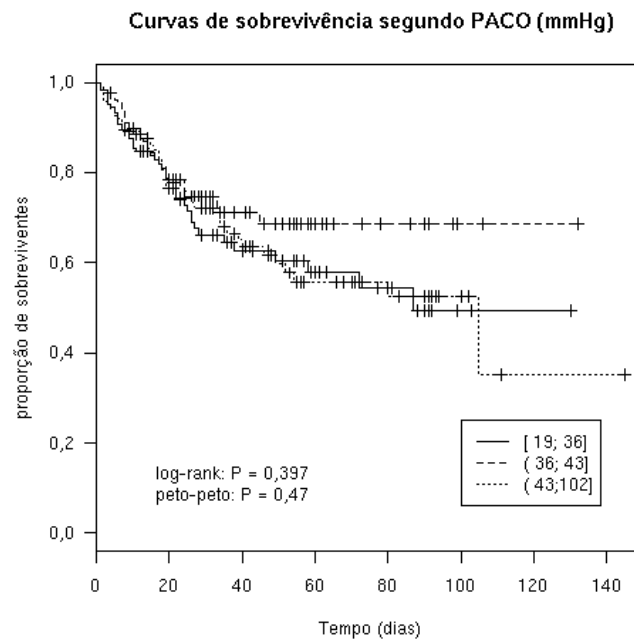


Figura B.45 - Curvas de Kaplan-Meier para os pacientes agrupados pelo pH arterial (pH)

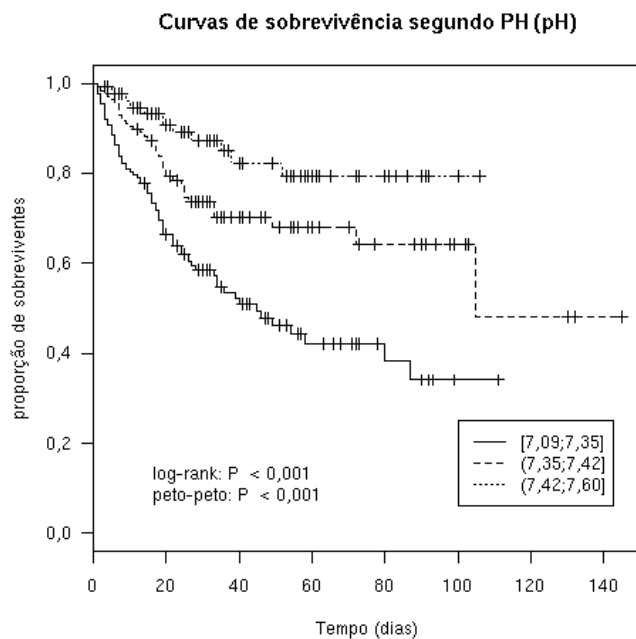


Figura B.46 - Curvas de Kaplan-Meier para os pacientes agrupados pelo número de falências orgânicas na entrada do protocolo

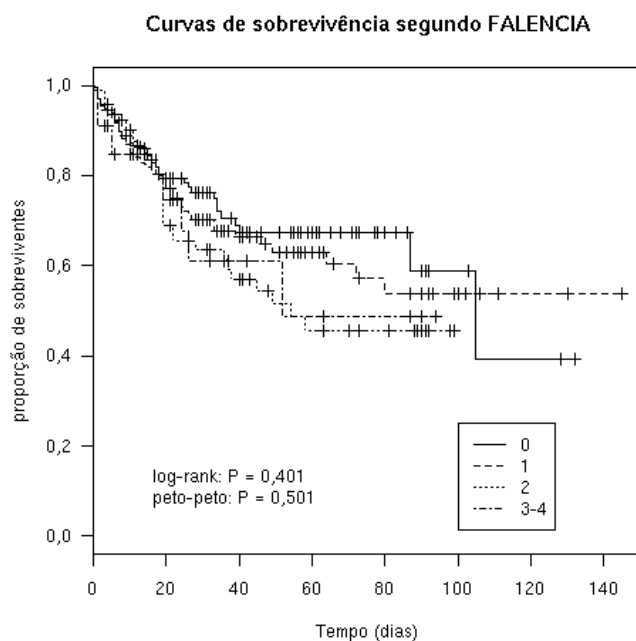


Figura B.47 - Curvas de Kaplan-Meier para os pacientes agrupados pelo gradiente alvéolo-arterial (mmHg)

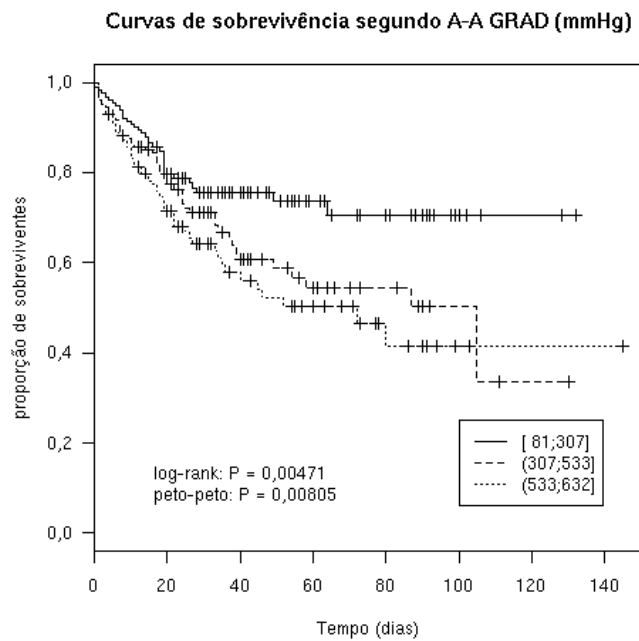
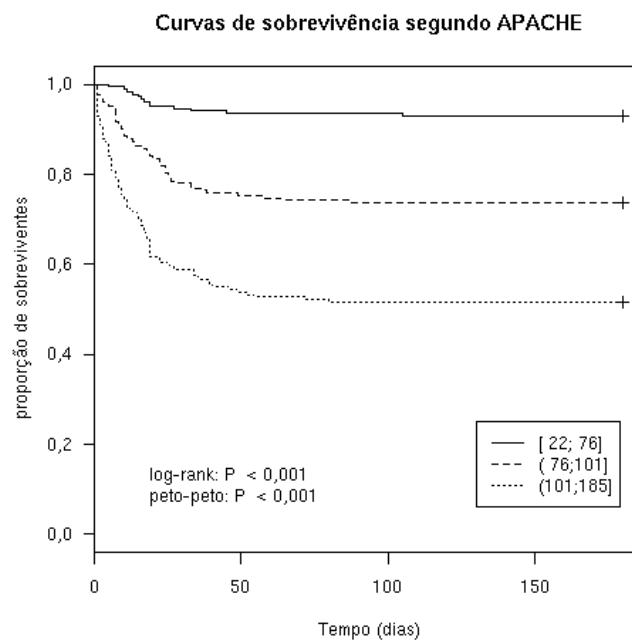


Figura B.48 - Curvas de Kaplan-Meier para os pacientes agrupados pelo índice de gravidade Apache



**APÊNDICE C:
ESTIMATIVAS PARA OS MODELOS DE COX
AJUSTADOS**

Tabela C.1 – Estimativas dos coeficientes no modelo de Cox saturado inicial

Parâmetro	Coeficiente estimado	exp(coef)	Desvio padrão (coef)	estatística z	Nível descritivo
SEXOfeminino	-0,065	0,938	0,261	-0,248	0,80
ETNIAnegro	0,027	1,027	0,306	0,089	0,93
ETNIAoutro	0,336	1,400	0,296	1,134	0,26
IDADE	0,033	1,034	0,007	4,933	< 0,001
APACHE	0,020	1,020	0,004	5,415	< 0,001
FALENCIA1	0,033	1,033	0,233	0,140	0,89
FALENCIA2	0,413	1,511	0,262	1,573	0,12
FALENCIA3-4	0,705	2,024	0,407	1,730	0,08
VC	0,003	1,003	0,002	1,339	0,18
FR	0,038	1,039	0,030	1,265	0,21
VM	-0,073	0,929	0,064	-1,142	0,25
PEEP	-0,074	0,928	0,042	-1,768	0,07
PLAT	0,050	1,052	0,027	1,837	0,06
PICO	-0,032	0,969	0,018	-1,773	0,07
MEDIA	0,031	1,031	0,046	0,676	0,50
FIO	0,092	1,097	0,694	0,133	0,89
PAO	-0,006	0,994	0,005	-1,385	0,17
PACO	-0,019	0,981	0,011	-1,699	0,09
PH	-6,224	0,002	1,520	-4,096	<0,001
A.A.GRAD	0,000	1,000	0,001	0,365	0,72

Tabela C.2 - Estimativas dos coeficientes para o modelo final

Parâmetro	Coeficiente estimado	exp(coef)	Desvio padrão (coef)	estatística z	Nível descritivo
IDADE	0,033	1,033	0,006	5,564	< 0,001
APACHE	0,019	1,019	0,003	5,627	< 0,001
PEEP	-0,055	0,946	0,026	-2,130	0,033
PLAT	0,043	1,044	0,018	2,429	0,015
PACO	-0,017	0,983	0,009	-2,043	0,041
PH	-6,012	0,002	1,350	-4,455	< 0,001

**APÊNDICE D:
GRÁFICOS DE RESÍDUOS PARA O MODELO DE COX
AJUSTADO**

Figura D.1 – Resíduos martingais do modelo final pela idade (anos). A linha traçada indica o ajuste de Lowess

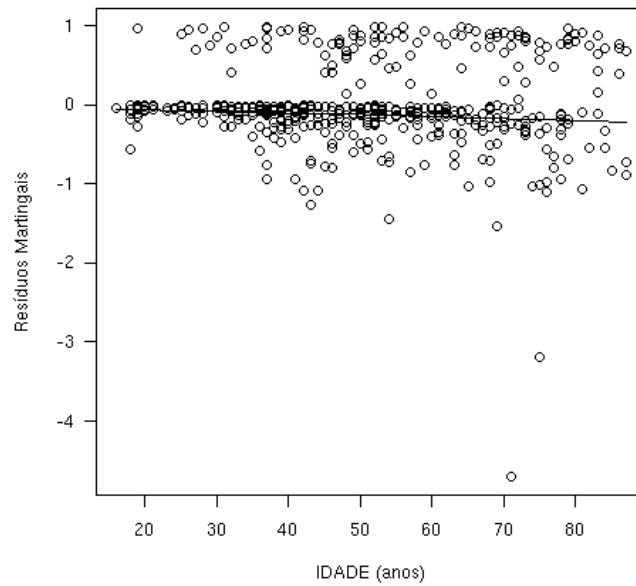


Figura D.2 – Resíduos martingais do modelo final pelo índice de gravidade Apache

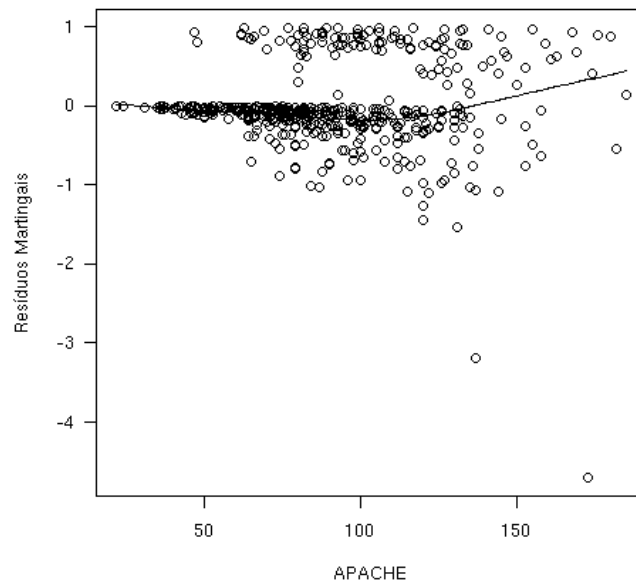


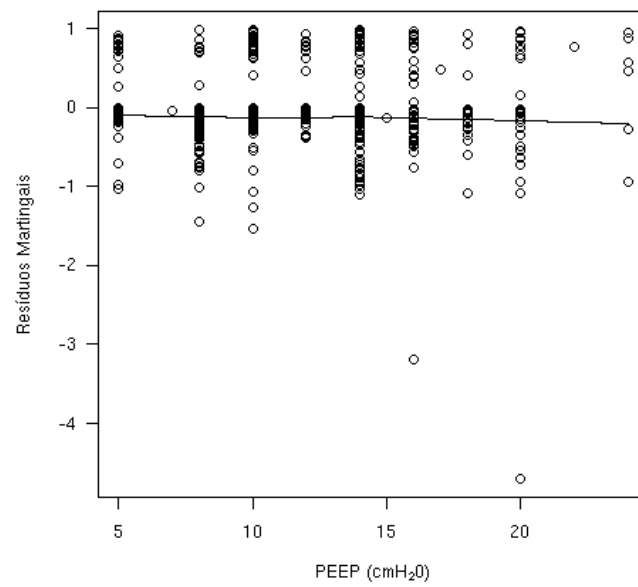
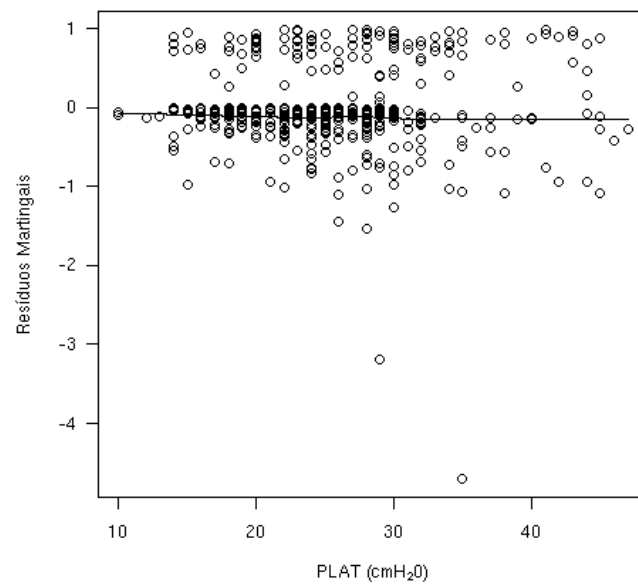
Figura D.3 – Resíduos martingais do modelo final pelo PEEP (cmH₂O)**Figura D.4 – Resíduos martingais do modelo final pela pressão mantida no platô respiratório (cmH₂O)**

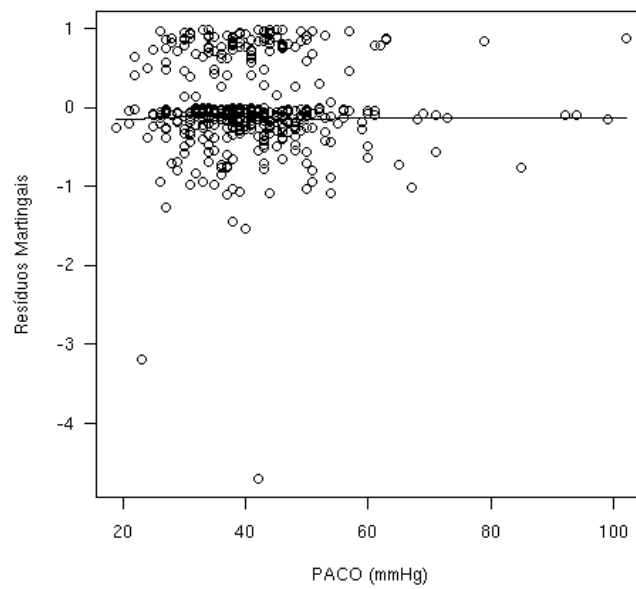
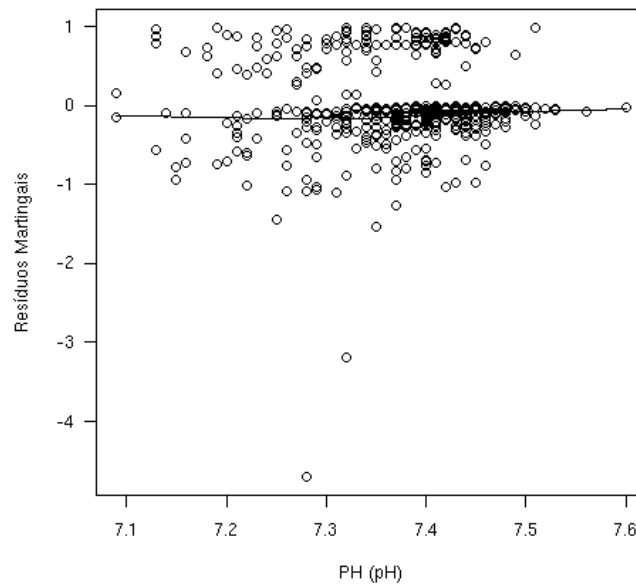
Figura D.5 – Resíduos martingais do modelo final pela pressão arterial de gás carbônico (mmHg)**Figura D.6 – Resíduos martingais do modelo final pelo pH arterial (pH)**

Figura D.7 – Resíduos *deviance* do modelo final pelo número da observação