

Cassiano Teixeira¹, Marcelo Kern², Regis Goulart Rosa³

1. Departamento de Clínica Médica, Programa de Pós-Graduação de Ciências da Reabilitação, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - Porto Alegre (RS), Brasil.

2. Departamento de Clínica Médica, Hospital Moinhos de Vento - Porto Alegre (RS), Brasil.

3. Escritório de Projetos, Hospital Moinhos de Vento - Porto Alegre (RS), Brasil.

Quais desfechos devem ser avaliados nos pacientes graves?

What outcomes should be evaluated in critically ill patients?

RESUMO

Estudos clínicos randomizados em terapia intensiva priorizam desfechos focados em doença e não desfechos centrados no paciente. Uma mudança de paradigma considerando a avaliação de medidas após a alta hospitalar e medidas focadas na qualidade de vida e em sintomas comuns, como dor e dispneia, poderiam refletir melhor os desejos de pacientes e de seus familiares. No entanto, barreiras relacionadas à sistematização da interpretação

desses desfechos, a heterogeneidade de instrumentos de medida e a maior dificuldade na execução dos estudos, até o momento, parecem dificultar essa mudança. Além disso, a participação conjunta de pacientes, familiares, pesquisadores e clínicos na definição dos desfechos dos estudos ainda não é uma realidade.

Descritores: Avaliação de resultados da assistência ao paciente; Estado terminal; Cuidados críticos; Prognóstico; Unidades de terapia

INTRODUÇÃO

Conceitualmente, o surgimento das unidades de tratamento intensivo (UTIs) balizou-se na premissa de salvar a vida dos pacientes críticos, isto é, reduzir a mortalidade. Esse objetivo foi alcançado em muitas situações clínicas, como na sepse⁽¹⁾ e na insuficiência respiratória aguda.⁽²⁾ Isso se deveu ao progresso das técnicas de monitorização dos órgãos vitais,⁽³⁾ à organização e especialização das equipes⁽⁴⁻⁶⁾ e à melhora dos tratamentos sintomáticos da disfunção múltipla de órgãos (DMO).⁽⁷⁾

Embora o objetivo – mortalidade – continue muito valioso para os intensivistas, desfechos centrados no paciente foram ganhando importância no decorrer dos anos. Entre eles, estão um controle mais efetivo da dor, a avaliação dos resultados em médio e longo prazo naqueles que sobrevivem à doença crítica e uma maior atenção aos novos sintomas surgentes nos cuidadores e também nos familiares (nova classe de pacientes).⁽⁸⁻¹⁰⁾

Assim, o objetivo deste texto é, por meio de uma revisão narrativa, descrever quais são os desfechos mais importantes para os pacientes criticamente doentes, compará-los com os desfechos mais frequentemente estudados nos ensaios clínicos randomizados (ECRs) e descrever possíveis barreiras que impedem a avaliação de desfechos centrados nos pacientes em ambiente de terapia intensiva.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão não sistemática na qual as referências bibliográficas dos estudos recuperados foram também pesquisadas, visando à identificação de outros estudos relevantes.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 12 de maio de 2020

Aceito em 4 de outubro de 2020

Autor correspondente:

Cassiano Teixeira

Departamento de Clínica Médica / Ciências da Reabilitação

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Rua Sarmento Leite, 245

CEP: 90050-170 - Porto Alegre (RS), Brasil

E-mail: cassiano.rush@gmail.com

Editor responsável: Jorge Ibrain Figueira Salluh

DOI: 10.5935/0103-507X.20210040



A pesquisa de literatura da MEDLINE® foi conduzida no PubMed® em 25 de agosto de 2020, usando termos de pesquisa e sinônimos para desfechos centrados no paciente (“*patient-centered outcome*”) e doente crítico (“*critical illness*”). Foram revisados somente artigos encontrados em língua portuguesa, inglesa e espanhola, o que totalizou 40.629 *abstracts* publicados nos últimos 10 anos. A partir desses *abstracts*, foram selecionados os artigos que participaram do desenvolvimento deste estudo. Os artigos foram revisados por sua contribuição para a compreensão atual dos desfechos avaliados em pacientes de UTI, com prioridade para revisões, metanálises, revisões sistemáticas e ECR.

FOCO ATUAL DO ESTUDO DA MEDICINA INTENSIVA

Os desfechos descritos nos ECRs são distribuídos de forma hierárquica.⁽¹¹⁾ Os pesquisadores caracterizam mortalidade (categoria 1) e morbidade (categoria 2; por exemplo: necessidade de hospitalização, recorrência de doença, necessidade de terapia dialítica, entre outros) como os desfechos mais importantes. Presença de sintomas (por exemplo: dor, dispneia, fadiga, entre outros), qualidade de vida e estado funcional são classificados na categoria 3, somente superando em importância os desfechos substitutos, de categoria 4 (por exemplo: pressão arterial, nível de oxigenação, níveis de interleucinas, entre outros). Esses autores acreditam que o estudo da mortalidade seja uma opinião consensual entre médicos e pacientes, portanto indiscutível.^(9,12) Além disso, outros desfechos muito importantes para os médicos, como a utilização dos recursos de saúde ou o tempo de ventilação mecânica, parecem ser muito menos importantes para os pacientes quando comparados à presença de dor ou de dispneia.⁽⁹⁾ Ou seja, as respostas que os médicos buscam quando realizam um estudo clínico provavelmente não sejam as mesmas que os pacientes gostariam de obter.^(9,12-14)

Na doença crítica, os desfechos avaliados nos ECRs já foram categorizados previamente em diferentes domínios (Tabela 1).^(10,15) A revisão sistemática de Gaudry et al.⁽¹⁰⁾ avaliou 112 ECRs envolvendo pacientes críticos que preenchiam os critérios de inclusão definidos pelos autores. Os tópicos mais estudados foram ventilação mecânica (27%), sepse (19%) e nutrição (17%). Os autores identificaram que desfechos centrados no paciente foram objetivados em 65% dos ECRs avaliados. No entanto, quando o desfecho mortalidade foi excluído da análise, somente 10% dos estudos avaliavam outros desfechos centrados no paciente, como qualidade de vida, desempenho físico ou cognitivo após a alta da UTI. A figura 1 mostra a prevalência dos ECRs cujos desfechos principal ou secundário foram centrados no paciente, bem como sua distribuição, conforme o foco do estudo.

Mais recentemente, de Grooth et al.⁽¹⁶⁾ demonstraram que revistas de medicina intensiva de alto fator de impacto têm publicado cada vez mais estudos com desfechos primários focados em doença (por exemplo: escores de DMO, dias livres de ventilação mecânica, entre outros). Isso tem ocorrido especialmente a partir de 2016 e em estudos com mais de 200 - 500 pacientes. Desfechos focados em doenças são aparentemente válidos, porém podem ser interpretados ambigualmente em relação ao benefício real para os pacientes. Uma terapia pode diminuir a falência de órgãos sem melhorar a sobrevivência ou a qualidade de vida, sugerindo erroneamente que essa nova terapia realmente resultou em benefício para o paciente.⁽¹⁶⁾ Desse modo, a escolha de desfechos focados em doença, além de potencialmente distantes dos desejos dos pacientes, pode levar a conclusões ilusórias a respeito da efetividade de determinados tratamentos. No entanto, ressalta-se que a escolha desses desfechos aumenta a chance dos autores de encontrarem um desfecho positivo, quando comparado aos ECRs que objetivam desfechos centrados no paciente (por exemplo: mortalidade).^(17,18) Ou seja, o cálculo do tamanho amostral costuma ser menor, uma vez que muitos dos desfechos substitutos são variáveis contínuas ou ordinais.

QUE DESFECHOS SÃO REALMENTE IMPORTANTES PARA OS PACIENTES?

Em pesquisa clínica, um desfecho relevante para o paciente já foi previamente definido como uma característica ou variável que reflete como o paciente se sente, funciona ou sobrevive.^(10,19) Estudos clínicos realizados em pacientes diabéticos já demonstraram que sobrevivência, qualidade de vida, desempenho funcional, cognitivo e neurológico são os desfechos mais importantes almejados por essa população.⁽²⁰⁾ Porém, quando se posiciona o paciente no centro do cuidado, pode transparecer a ideia de redução da importância do médico e de sua opinião perante decisões que ele se julga capaz de tomar sem necessidade de discussões mais aprofundadas ou compartilhamento de expectativas. No entanto, lembremos que os maiores interessados nos desfechos são aqueles que os sofrem: os pacientes. Médicos e pesquisadores deveriam orientá-los sobre as questões técnicas e as dificuldades na mensuração dos desfechos, porém deveriam necessariamente trazê-los para a discussão e para a escolha dos desfechos a serem investigados nos ECRs. Só com a participação de mais pacientes na construção do desfecho, isso seria possível, colocando peso na “preeminência dos valores e preferências do interessado”.⁽²¹⁾ Assim, quais desfechos deveríamos mensurar nos pacientes críticos?

Tabela 1 - Categorização dos desfechos em medicina intensiva

Domínios	Exemplos
Desfechos importantes para o paciente	Mortalidade a qualquer momento Qualidade de vida Capacidade funcional após a alta da UTI Capacidade cognitiva após a alta da UTI
Desfechos clínicos	Falência de órgãos Eventos adversos (por exemplo: reação cutânea induzida por drogas ou hipotensão durante terapia renal substitutiva) Desfechos associados à assistência médica (por exemplo: pneumonia hospitalar, infecções relacionadas a cateteres) e delírio Eventos clínicos (por exemplo: tromboembolismo venoso e infarto do miocárdio) Dor (na UTI) Ansiedade (na UTI) Nível de consciência Retorno à circulação espontânea Força/ circunferência muscular Duração do sono Pontuação do NIHSS para fase aguda do AVC Resposta clínica a antibióticos Dispneia (na UTI) Tolerância à ventilação não invasiva
Desfechos biológicos, fisiológicos ou radiológicos	BNP NGAL Capacidade pulmonar total Score de gravidade no raio X
Desfechos relacionados à decisão do prestador de cuidados	Duração da ventilação mecânica Tempo de UTI ou de hospital Exposição a antibióticos Reintubação Exposição à sedação (dose/tempo) Necessidade de terapia de reposição renal Necessidade de suporte ventilatório (invasivo ou não invasivo) Taxa de readmissão na UTI Taxa de traqueostomia Necessidade de hemoderivados Necessidade de procedimento cirúrgico
Desfechos relacionados ao desempenho assistencial	Qualidade do procedimento assistencial Exposição a ruído Exposição à luz
Outros desfechos	Satisfação familiar Satisfação do staff da UTI Custos e encargos Julgamento do paciente sobre sua prontidão para alta Carga de trabalho da equipe Conformidade com os protocolos de atendimento Conflito médico-legal

UTI - unidade de terapia intensiva; NIHSS - *National Institute of Health Stroke Scale*; AVC - acidente vascular cerebral; BNP - peptídeo natriurético atrial; NGAL - lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos.

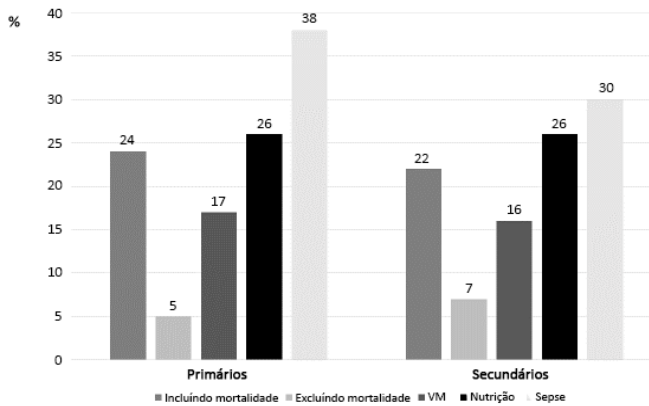


Figura 1 - Prevalência dos ensaios clínicos randomizados avaliando pacientes graves com desfechos primário ou secundário centrados no paciente, bem como sua distribuição conforme o foco do estudo.

As definições "incluindo mortalidade" e "excluindo mortalidade" referem-se à avaliação de todos os estudos em pacientes graves (VM + nutrição + sepse). As definições "VM", "nutrição" e "sepse" referem-se a estudos de populações específicas. A definição "excluindo mortalidade" refere-se à avaliação de outros desfechos, além da mortalidade.

VM - ventilação mecânica.

Desfechos mensurados em longo prazo

O estudo da mortalidade na UTI foi e sempre será um marcador de qualidade assistencial.⁽¹⁵⁾ No entanto, as possíveis consequências adversas de uma permanência na UTI são muito melhor avaliadas após a alta dessa unidade e, principalmente, após a alta hospitalar, já que a doença crítica está associada à elevada mortalidade⁽²²⁻²⁴⁾ e à alta prevalência de sequelas em longo prazo.⁽²⁵⁻²⁸⁾ Aproximadamente 20% dos idosos americanos que saem do hospital são readmitidos nos primeiros 30 dias da alta.⁽²⁹⁻³¹⁾ Sobreviventes de sepse apresentam elevadíssima mortalidade nos primeiros meses (~40%)⁽³²⁾ e anos (~70%)^(23,33) após a alta da UTI. Além disso, os sobreviventes de cuidados intensivos experimentam

mudanças profundas em suas vidas devido ao surgimento de déficits em um ou mais domínios⁽²⁵⁾ do funcionamento físico,^(23,34) psicológico⁽³⁵⁻³⁷⁾ ou cognitivo.⁽³⁸⁾

Assim, importante decisão seria migrar a avaliação dos desfechos de dentro para fora do hospital. Isso, porém, ainda não é uma realidade. Gaudry et al.⁽¹⁰⁾ demonstraram que, dos 73 ECRs incluídos em uma revisão sistemática avaliando desfechos em pacientes críticos, somente 17,8% acompanharam os pacientes por mais de 30 dias após a internação na UTI. Além disso, a escolha de desfechos em longo prazo poderia dificultar a realização e a avaliação de estudos clínicos com populações de doentes criticamente enfermos (Tabela 2). O maior risco de perda de seguimento pode aumentar o viés de seleção. A grande heterogeneidade dos instrumentos utilizados para avaliação de desfechos centrados no paciente no contexto pós-alta da UTI pode dificultar a adequada sumarização da evidência e a reprodutibilidade da evidência.⁽³⁹⁾ Por exemplo, em 425 publicações examinando sobreviventes de UTI após a alta hospitalar, 250 diferentes instrumentos de mensuração foram identificados. A qualidade de vida foi o desfecho mais frequentemente relatado (em 65% dos artigos). Já a limitação da atividade física, desfecho também muito relevante para os pacientes, apareceu em somente 6% dos artigos. Apesar dessa elevada heterogeneidade repercutir a natureza crescente desse campo de pesquisa, ela reflete negativamente a falta de padronização dos instrumentos de medida,⁽⁸⁾ o que limita a comparação entre os estudos e dificulta a realização das metanálises.⁽⁴⁰⁾ Finalmente, muitos instrumentos de entrevista ainda não estão validados para sua aplicação via telefone, requisito fundamental para acompanhamento dos pacientes em longo prazo.

Tabela 2 - Desafios para maior utilização de desfechos em longo prazo e centrados no paciente na medicina intensiva

Desafios para implementação	Comentário
Perdas de seguimento	Longos períodos de seguimento podem resultar em grandes perdas de seguimento (por morte ou sequela)
Viés de seleção	Pacientes mais graves podem se tornar inacessíveis ao longo do tempo por morte ou sequela grave, resultando em uma população diferente daquela representativa da realidade pós-UTI
Viés de memória	Seguimentos de longo prazo podem favorecer a ocorrência de viés de memória a respeito de desfechos relevantes, especialmente se o intervalo entre os seguimentos for longo
Viés de confusão	Os desfechos em longo prazo podem ser determinados por eventos subsequentes àqueles estudados
Desfechos centrados no paciente	
Escassa inclusão de pacientes e familiares na determinação de desfechos relevantes	Existe um <i>gap</i> na valorização de importância de desfechos entre pacientes (e seus familiares) e pesquisadores/profissionais de saúde
Falta de consenso acerca dos domínios de saúde avaliados	A falta de consenso entre os investigadores a respeito de um set mínimo de domínios de saúde avaliados contribui para a falta de uniformidade de publicações e o atraso da evolução do conhecimento na temática
Grande heterogeneidade de instrumentos de avaliação	A falta de uniformidade de instrumentos de aferição pode dificultar a sumarização da evidência em metanálises, por exemplo

Avaliação de mortalidade associada à qualidade de vida

Na distribuição hierárquica dos desfechos, mortalidade ganha sempre um papel de destaque.⁽¹¹⁾ No entanto, sobreviver é tão importante para os pacientes quanto o é para os médicos? Em estudos avaliando a vida pós-UTI de pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), sobreviver foi o desfecho mais bem avaliado pelos pesquisadores e pelos médicos; porém foi o segundo desfecho menos importante ranqueado pelos pacientes.⁽⁹⁾ Essa incongruência poderia ser explicada por alguns fatores: pela amostra do estudo, composta somente por sobreviventes de UTI (não avaliando obviamente os falecidos); pela propensão dos pesquisadores de aumentar a importância da sobrevida devido à sua consciência da importância na contabilização da morte ao avaliar os desfechos funcionais após a alta hospitalar e pela prática comum de avaliar a mortalidade como resultado primário nos estudos de terapia intensiva.⁽¹⁰⁾

Sobreviver à doença crítica, infelizmente, está associado a uma ampla variedade de sequelas físicas e psíquicas em longo prazo que podem afetar o estado funcional e a qualidade de vida.⁽²⁵⁻²⁸⁾ Assim, é crescente a valorização da qualidade de vida como desfecho central para os sobreviventes de UTI.^(27,41) Trata-se de desfecho relatado pelo próprio paciente e que não aceita interferência externa de pesquisadores ou familiares. Valoriza a perspectiva do paciente e permite a avaliação do real impacto de uma enfermidade e das consequências de seu tratamento sob um aspecto multidimensional (ou seja, extrapolando a simples definição de morbidade ou mortalidade). Tal multidimensionalidade possibilita avaliar a percepção do indivíduo em relação a diferentes domínios de sua vida, como, por exemplo, aspectos físicos, funcionamento no dia a dia, desempenho social e aspectos emocionais.⁽²⁷⁾ Assim, uma boa qualidade de vida poderia trazer muito mais satisfação aos pacientes do que determinações de redução da capacidade motora ou da capacidade de realizar atividades básicas ou instrumentais de vida diária.

Nessa visão, a sobrevivência do paciente à doença crítica isoladamente não permite avaliar se ele recuperou sua felicidade, suas atividades e sua capacidade de interagir com o meio. Sobreviver, assim, não significa necessariamente ter qualidade de vida. Os autores sugerem que ambos os desfechos sejam sempre avaliados conjuntamente.

Desfechos conjuntos de paciente, familiares e/ou cuidadores

Em ambientes de pesquisa clínica e acompanhamento de longo prazo, familiares ou cuidadores geralmente são

os informantes da evolução dos sobreviventes de UTI. Porém, suas informações sobre os pacientes são confiáveis? Parece que sim. Em estudo realizado com sobreviventes de SDRA, também foram entrevistados pesquisadores e familiares.⁽⁹⁾ Dos 19 desfechos importantes selecionados pelos pesquisadores, aproximadamente 80% apresentaram também concordância entre pacientes e seus familiares. Os desfechos melhor ranqueados foram função física, sintomas pulmonares, sintomas cognitivos, sintomas de saúde mental, dor, fadiga e capacidade de retornar ao trabalho ou atividades prévias. Papéis sociais, atividades ou relacionamentos, sobrevida e sintomas sexuais tiveram o menor nível de concordância. Esses dados ressaltam que familiares poderiam servir como informantes substitutos de desfechos centrados no paciente (em caso de impossibilidade de avaliação do paciente), visando minimizar as perdas de dados relacionados às possíveis incapacidades ou a indisponibilidade dos pacientes em responder os questionários. Além disso, cabe lembrar que familiares de pacientes críticos costumam adoecer junto com eles. Esses apresentam elevada carga psicológica no primeiro ano após a alta hospitalar do paciente,^(42,43) pois são subitamente e despreparadamente obrigados a assumir papéis decisórios com relação a condutas e tratamentos de seus entes queridos. Assim, considerar familiares e cuidadores como uma população que deveria ter seus desfechos estudados parece lógico, além do fato de que mantê-los em acompanhamento clínico poderia trazer benefícios a eles mesmos.⁽⁴⁴⁾

BARREIRAS PARA A IMPLEMENTAÇÃO DA MUDANÇA

Mudanças são difíceis de serem aceitas em quaisquer áreas das ciências exatas ou humanas.⁽⁴⁵⁾ A troca de um “modelo paternalista” médico decisório para um “modelo de compartilhamento” das decisões com os pacientes (no qual o “paciente está no centro” da tomada de decisões médicas) vem modificando a escala de importância dos desfechos estudados. Parece que agora interessa menos o que é um efeito “clínicamente relevante” e ganha destaque um efeito “importante para o paciente”.^(16,46,47)

Algumas dificuldades são vislumbradas até que essa lenta mudança possa ocorrer nos estudos científicos dos pacientes críticos. Primeiro, até o momento, não existe taxonomia dos desfechos estudados em pacientes críticos, nem agrupamento definido de conjunto de desfechos.^(10,40,48,49) No entanto, algumas experiências já estão sendo realizadas em algumas especialidades médicas, como a reumatologia^(50,51) e a endocrinologia,⁽²⁰⁾ e também em estudos de educação de pacientes.⁽¹⁹⁾ Também na área

da medicina intensiva, iniciativas nas áreas do suporte ventilatório⁽⁵²⁾ e da insuficiência respiratória aguda⁽⁵³⁻⁵⁵⁾ vêm surgindo.

Em segundo lugar, a descoberta do quão diferentes são as expectativas dos pacientes e dos médicos com relação aos desfechos propostos nos estudos é relativamente recente,^(9,12,13,56,57) ou seja, ainda muito nova para ser de domínio de toda a comunidade médica.

Terceiro, os métodos para envolver os pacientes na determinação de desfechos centrados neles ainda estão em desenvolvimento e incluiriam a realização de pesquisas qualitativas⁽⁵⁸⁾ bem como a necessidade de participação dos pacientes em reuniões ou conferências relacionadas à saúde.^(8,40,57) Até o momento, poucos congressos médicos permitem participação ativa dos pacientes nas plenárias de discussão.

Em quarto lugar, optar por desfechos primários focados em doença (por exemplo: índice de oxigenação, escore de falências orgânicas, tempo de reversão do choque, dias livres de ventilação, entre outros) geralmente exige menor tamanho amostral e pode ser um indicador mais sensível dos efeitos de determinado tratamento, quando comparado a desfechos realmente importantes (por exemplo: sobrevida ou qualidade de vida).⁽¹⁶⁾

E, finalmente, a escolha de um desfecho composto (um desfecho centrado na doença associado a um centrado no paciente) visando facilitar a execução da pesquisa poderia ser difícil de ser interpretado, pois o tratamento oferecido, muitas vezes, tem efeitos diferentes em cada um dos componentes individuais do desfecho.⁽¹⁶⁾ Tal fato poderia dificultar muito a interpretação deste “novo” desfecho composto proposto para o estudo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desfechos primários orientados em doença vêm se tornando mais prevalentes em estudos de medicina intensiva. A opção por desfechos centrados nos pacientes visaria corrigir esse rumo equivocado da pesquisa médica atual. Porém inúmeras barreiras financeiras, organizacionais e individuais impedem que essa transição “correta” ocorra com a rapidez que ela deveria ocorrer. A escolha de um desfecho em um estudo científico deveria ser construído em conjunto, no qual as perspectivas do paciente, da família, do pesquisador e do clínico sejam avaliadas, discutidas e sintetizadas, visando obter uma compreensão coesa e representativa dos resultados que seriam importantes para os pacientes – além de serem de fácil execução e interpretação por parte dos médicos, dos familiares e dos pesquisadores.

ABSTRACT

Randomized clinical trials in intensive care prioritize disease-focused outcomes rather than patient-centered outcomes. A paradigm shift considering the evaluation of measures after hospital discharge and measures focused on quality of life and common symptoms, such as pain and dyspnea, could better reflect the wishes of patients and their families. However, barriers related to the systematization of the interpretation of

these outcomes, the heterogeneity of measurement instruments and the greater difficulty in performing the studies, to date, seem to hinder this change. In addition, the joint participation of patients, families, researchers, and clinicians in the definition of study outcomes is not yet a reality.

Keywords: Patient outcome assessment; Critical illness; Critical care; Prognosis; Intensive care units

REFERÊNCIAS

1. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(3):625-31.
2. Zambon M, Vincent JL. Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time. *Chest*. 2008;133(5):1120-7.
3. Pool R, Gomez H, Kellum JA. Mechanisms of organ dysfunction in sepsis. *Crit Care Clin*. 2018;34(1):63-80.
4. Donovan AL, Aldrich JM, Gross AK, Barchas DM, Thornton KC, Schell-Chaple HM, Gropper MA, Lipshutz AKM; University of California, San Francisco Critical Care Innovations Group. Interprofessional care and teamwork in the ICU. *Crit Care Med*. 2018;46(6):980-90.
5. Halpern NA. Innovative designs for the smart ICU: Part 2: The ICU. *Chest*. 2014;145(3):646-58.
6. Low XM, Horigan D, Brewster DJ. The effects of team-training in intensive care medicine: a narrative review. *J Crit Care*. 2018;48:283-9.
7. Armstrong BA, Betzold RD, May AK. Sepsis and Septic Shock Strategies. *Surg Clin North Am*. 2017;97(6):1339-79.
8. Dinglas VD, Faraone LN, Needham DM. Understanding patient-important outcomes after critical illness: a synthesis of recent qualitative, empirical, and consensus-related studies. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(5):401-9.
9. Dinglas VD, Chessare CM, Davis WE, Parker A, Friedman LA, Colantuoni E, et al. Perspectives of survivors, families and researchers on key outcomes for research in acute respiratory failure. *Thorax*. 2018;73(1):7-12.
10. Gaudry S, Messika J, Ricard JD, Guillo S, Pasquet B, Dubief E, et al. Patient-important outcomes in randomized controlled trials in critically ill patients: a systematic review. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):28.
11. Agarwal A, Johnston BC, Vernooij RW, Carrasco-Labra A, Brignardello-Petersen R, Neumann I, et al. Authors seldom report the most patient-important outcomes and absolute effect measures in systematic review abstracts. *J Clin Epidemiol*. 2017;81:3-12.
12. Young K. Doctors' understanding of rheumatoid disease does not align with patients' experiences. *BMJ*. 2013;346:f2901.

13. Richards T, Montori VM, Godlee F, Lapsley P, Paul D. Let the patient revolution begin. *BMJ*. 2013;346:f2614.
14. Pardo-Hernandez H, Alonso-Coello P. Patient-important outcomes in decision-making: a point of no return. *J Clin Epidemiol*. 2017;88:4-6.
15. Chrusch CA, Martin CM, Project TQ. Quality improvement in critical care: selection and development of quality indicators. *Can Respir J*. 2016;2016:2516765.
16. de Grooth HJ, Parienti JJ, Oudemans-van Straaten HM. Should we rely on trials with disease- rather than patient-oriented endpoints? *Intensive Care Med*. 2018;44(4):464-6.
17. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, Damiani LP, Marcadenti A, Kawano-Dourado L, Lisboa T, Junqueira DL, de Barros E Silva PG, Tramujas L, Abreu-Silva EO, Laranjeira LN, Soares AT, Echenique LS, Pereira AJ, Freitas FG, Gebara OC, Dantas VC, Furtado RH, Milan EP, Golin NA, Cardoso FF, Maia IS, Hoffmann Filho CR, Kormann AP, Amazonas RB, Bocchi de Oliveira MF, Serpa-Neto A, Falavigna M, Lopes RD, Machado FR, Berwanger O; Coalition Covid-19 Brazil I Investigators. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2041-52.
18. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(13):1317-29.
19. Pino C, Boutron I, Ravaud P. Outcomes in registered, ongoing randomized controlled trials of patient education. *PLoS One*. 2012;7(8):e42934.
20. Gandhi GY, Murad MH, Fujiyoshi A, Mullan RJ, Flynn DN, Elamin MB, et al. Patient-important outcomes in registered diabetes trials. *JAMA*. 2008;299(21):2543-9.
21. Trujols J, Portella MJ, Iraurgi I, Campins MJ, Siñol N, de los Cobos JP. Patient-reported outcome measures: are they patient-generated, patient-centred or patient-valued? *J Ment Health*. 2013;22(6):555-62.
22. Wunsch H, Guerra C, Barnato AE, Angus DC, Li G, Linde-Zwirble WT. Three-year outcomes for Medicare beneficiaries who survive intensive care. *JAMA*. 2010;303(9):849-56.
23. Biason BL, Teixeira C, Haas JS, Cabral CD, Friedman G. Effects of sepsis on morbidity and mortality in critically ill patients 2 years after intensive care unit discharge. *Am J Crit Care*. 2019;28(6):424-32.
24. Rosa RG, Falavigna M, Robinson CC, Sanchez EC, Kochhann R, Schneider D, Sganzerla D, Dietrich C, Barbosa MG, de Souza D, Rech GS, Dos Santos RD, da Silva AP, Santos MM, Dal Lago P, Sharshar T, Bozza FA, Teixeira C; Quality of Life After ICU Study Group Investigators and the BRICNet. Early and late mortality following discharge from the ICU: a multicenter prospective cohort study. *Crit Care Med*. 2020;48(1):64-72.
25. Prescott HC, Angus DC. Enhancing recovery from sepsis: a review. *JAMA*. 2018;319(1):62-75.
26. Prince E, Gerstenblith TA, Davydow D, Bienvenu OJ. Psychiatric morbidity after critical illness. *Crit Care Clin*. 2018;34(4):599-608.
27. Oeyen SG, Vandijck DM, Benoit DD, Annemans L, Decruyenaere JM. Quality of life after intensive care: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2010;38(12):2386-400.
28. Wolters AE, Slooter AJC, van der Kooi AW, van Dijk D. Cognitive impairment after intensive care unit admission: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2013;39(3):376-86.
29. Mæhlisen MH, Pasgaard AA, Mortensen RN, Vardinghus-Nielsen H, Torp-Pedersen C, Bøggild H. Perceived stress as a risk factor of unemployment: a register-based cohort study. *BMC Public Health*. 2018;18(1):728.
30. Wadhera RK, Joynt Maddox KE, Wasfy JH, Haneuse S, Shen C, Yeh RW. Association of the hospital readmissions reduction program with mortality among medicare beneficiaries hospitalized for heart failure, acute myocardial infarction, and pneumonia. *JAMA*. 2018;320(24):2542-52.
31. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the medicare fee-for-service program. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1418-28.
32. Prescott HC. Variation in postsepsis readmission patterns: a cohort study of veterans affairs beneficiaries. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(2):230-7.
33. Winters BD, Eberlein M, Leung J, Needham DM, Pronovost PJ, Sevransky JE. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Crit Care Med*. 2010;38(5):1276-83.
34. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA*. 2010;304(16):1787-94.
35. Nikayin S, Rabiee A, Hashem MD, Huang M, Bienvenu OJ, Turnbull AE, et al. Anxiety symptoms in survivors of critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2016;43:23-9.
36. Rabiee A, Nikayin S, Hashem MD, Huang M, Dinglas VD, Bienvenu OJ, et al. Depressive symptoms after critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2016;44(9):1744-53.
37. Righy C, Rosa RG, da Silva RT, Kochhann R, Migliavaca CB, Robinson CC, et al. Prevalence of post-traumatic stress disorder symptoms in adult critical care survivors: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019;23(1):213.
38. Girard TD. Sedation, delirium, and cognitive function after critical illness. *Crit Care Clin*. 2018;34(4):585-98.
39. Turnbull AE, Rabiee A, Davis WE, Nasser MF, Venna VR, Lolitha R, et al. Outcome measurement in ICU survivorship research from 1970 to 2013: a scoping review of 425 publications. *Crit Care Med*. 2016;44(7):1267-77.
40. Williamson PR, Altman DG, Blazeby JM, Clarke M, Devane D, Gargon E, et al. Developing core outcome sets for clinical trials: issues to consider. *Trials*. 2012;13:132.
41. Dowdy DW, Eid MP, Sedrakyan A, Mendez-Tellez PA, Pronovost PJ, Herridge MS, et al. Quality of life in adult survivors of critical illness: a systematic review of the literature. *Intensive Care Med*. 2005;31(5):611-20.
42. Cameron JI, Chu LM, Matte A, Tomlinson G, Chan L, Thomas C, Friedrich JO, Mehta S, Lamontagne F, Lefebvre M, Ferguson ND, Adhikari NK, Rudkowski JC, Meggison H, Skrobik Y, Flannery J, Bayley M, Batt J, dos Santos C, Abbey SE, Tan A, Lo V, Mathur S, Parotto M, Morris D, Flockhart L, Fan E, Lee CM, Wilcox ME, Ayas N, Choong K, Fowler R, Scales DC, Sinuff T, Cuthbertson BH, Rose L, Robles P, Burns S, Cypel M, Singer L, Chaparro C, Chow CW, Keshavjee S, Brochard L, Hébert P, Slutsky AS, Marshall JC, Cook D, Herridge MS; RECOVER Program Investigators (Phase 1: towards RECOVER); Canadian Critical Care Trials Group. One-year outcomes in caregivers of critically ill patients. *N Engl J Med*. 2016;374(19):1831-41.
43. van Beusekom I, Bakhshi-Raiez F, de Keizer NF, Dongelmans DA, van der Schaaf M. Reported burden on informal caregivers of ICU survivors: a literature review. *Crit Care*. 2016;20:16.
44. Ullman AJ, Aitken LM, Rattray J, Kenardy J, Le Brocq R, MacGillivray S, et al. Intensive care diaries to promote recovery for patients and families after critical illness: a Cochrane Systematic Review. *Int J Nurs Stud*. 2015;52(7):1243-53.
45. Handley MA, Gorukanti A, Cattamanchi A. Strategies for implementing implementation science: a methodological overview. *Emerg Med J*. 2016;33(9):660-4.
46. Brown SM, Rozenblum R, Aboumatar H, Fagan MB, Milic M, Lee BS, et al. Defining patient and family engagement in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(3):358-60.
47. Burns KE, Misak C, Herridge M, Meade MO, Oczkowski S; Patient and Family Partnership Committee of the Canadian Critical Care Trials Group. Patient and family engagement in the ICU. Untapped opportunities and underrecognized challenges. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(3):310-9.
48. Young B, Bagley H. Including patients in core outcome set development: issues to consider based on three workshops with around 100 international delegates. *Res Involv Engagem*. 2016;2:25.
49. Prinsen CA, Vohra S, Rose MR, King-Jones S, Ishaque S, Bhaloo Z, et al. Core Outcome Measures in Effectiveness Trials (COMET) initiative: protocol for an international Delphi study to achieve consensus on how to select outcome measurement instruments for outcomes included in a "core outcome set." *Trials*. 2014;15:247.
50. Kirkham JJ, Boers M, Tugwell P, Clarke M, Williamson PR. Outcome measures in rheumatoid arthritis randomised trials over the last 50 years. *Trials*. 2013;14:324.

51. Petkovic J, Barton JL, Flurey C, Goel N, Bartels CM, Barnabe C, et al. Health equity considerations for developing and reporting patient-reported outcomes in clinical trials: a report from the OMERACT Equity Special Interest Group. *J Rheumatol*. 2017;44(11):1727-33.
52. Blackwood B, Ringrow S, Clarke M, Marshall J, Rose L, Williamson P, et al. Core Outcomes in Ventilation Trials (COVenT): protocol for a core outcome set using a Delphi survey with a nested randomised trial and observational cohort study. *Trials*. 2015;16:368.
53. Needham DM, Sepulveda KA, Dinglas VD, Chessare CM, Friedman LA, Bingham CO 3rd, et al. Core outcome measures for clinical research in acute respiratory failure survivors. An International Modified Delphi Consensus Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(9):1122-30.
54. Turnbull AE, Sepulveda KA, Dinglas VD, Chessare CM, Bingham CO 3rd, Needham DM. Core Domains for Clinical Research in Acute Respiratory Failure Survivors: An International Modified Delphi Consensus Study. *Crit Care Med*. 2017;45(6):1001-10.
55. Hodgson CL, Burrell AJ, Engeler DM, Pellegrino VA, Brodie D, Fan E; International ECMO Network. Core Outcome Measures for Research in Critically Ill Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory or Cardiac Failure: An International, Multidisciplinary, Modified Delphi Consensus Study. *Crit Care Med*. 2019;47(11):1557-63.
56. Miika M. Seeking Clarity on FDA Medical Apps Oversight. *JAMA*. 2014;311(18):1847.
57. Frank L, Forsythe L, Ellis L, Schrandt S, Sheridan S, Gerson J, et al. Conceptual and practical foundations of patient engagement in research at the patient-centered outcomes research institute. *Qual Life Res*. 2015;24(5):1033-41.
58. Eakin MN, Patel Y, Mendez-Tellez P, Dinglas VD, Needham DM, Turnbull AE. Patients' outcomes after acute respiratory failure: a qualitative study with the PROMIS Framework. *Am J Crit Care*. 2017;26(6):456-65.