

GABRIEL CÉSARI DE ALMEIDA FONTE

Análise de fatores de risco e desfechos clínicos em pacientes com pneumonia
comunitária grave em UTIs brasileiras

PROJETO DE GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA DE PRODUÇÃO
APRESENTADO AO DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA INDUSTRIAL
DA PUC-RIO, COMO PARTE DOS REQUISITOS PARA OBTENÇÃO
DO TÍTULO DE ENGENHEIRO DE PRODUÇÃO

Orientador: Prof. Igor Tona Peres, PhD

Departamento de Engenharia Industrial
Rio de Janeiro, 30 de novembro de 2025

Resumo

A Pneumonia Comunitária Grave (PAC grave) é uma das principais causas de admissão em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) no mundo, apresentando mortalidade elevada especialmente em países de baixa e média renda (LMICs), como o Brasil. Este estudo teve como objetivo descrever as características clínicas, os desfechos e identificar os fatores de risco independentes associados à mortalidade em pacientes com PAC grave que necessitaram de suporte ventilatório em UTIs brasileiras. Foi realizada uma coorte retrospectiva multicêntrica (54 hospitais) com 10.104 pacientes, utilizando modelos de Regressão Logística de Efeitos Mistos e de Cox de Efeitos Mistos para controlar a variabilidade entre hospitais. A mortalidade hospitalar geral foi de 20%, atingindo 50% no subgrupo de ventilação mecânica invasiva (VMI). Os preditores independentes mais fortes de mortalidade no modelo logístico foram a necessidade de VMI nas primeiras 24h (OR = 4,33; HR = 1,72), Idade \geq 80 anos (OR = 3,46; HR = 1,99), Câncer (OR = 2,80; HR = 1,74), Uso de Vasopressores nas primeiras 24h (OR = 2,41; HR = 1,54) e Terapia de Substituição Renal (TSR) nas primeiras 24h (OR = 2,33; HR = 1,29). Notavelmente, o Status Funcional prévio perdeu sua significância prognóstica nas análises do subgrupo de pacientes em VMI. O modelo logístico principal apresentou excelente discriminação (AUC 0,833), mas demonstrou um desvio estatisticamente significativo na calibração ($p < 0,001$). Conclui-se que a mortalidade por PAC grave no Brasil é elevada, e os modelos confirmaram fatores de risco como idade avançada, comorbidades graves e, crucialmente, a necessidade de suporte avançado nas primeiras 24 horas.

Palavras-chave: Pneumonia Comunitária Grave, PAC grave, Unidade de Terapia Intensiva, Fatores de Risco, Mortalidade, Regressão Logística, Modelo de Cox.

Risk prediction and clinical outcomes in patients with severe community-acquired pneumonia in Brazilian ICUs

Abstract

Severe Community-Acquired Pneumonia (sCAP) is a leading cause of Intensive Care Unit (ICU) admission worldwide, with high mortality rates, especially in low- and middle-income countries (LMICs) like Brazil. This study aimed to describe the clinical characteristics, outcomes, and identify independent risk factors for mortality in patients with sCAP requiring ventilatory support in Brazilian ICUs. A multicenter (54 hospitals) retrospective cohort study of 10,104 patients was conducted, using Mixed-Effects Logistic Regression and Cox Mixed-Effects Models to account for hospital clustering. Overall hospital mortality was 20%, rising to 50% in the invasive mechanical ventilation (IMV) subgroup. The strongest independent predictors of mortality in the logistic model were the need for IMV in the first 24h (OR = 4.33; HR = 1.72), Age \geq 80 years (OR = 3.46; HR = 1.99), Cancer (OR = 2.80; HR = 1.74), Vasopressors use in the first 24h (OR = 2.41; HR = 1.54) and Renal Replacement Therapy (RRT) in the first 24h (OR = 2.33; HR = 1.29). Notably, prior Performance Status lost prognostic significance in the IMV subgroup analyses. The main logistic model showed excellent discrimination (AUC 0.833) but demonstrated a significant statistical deviation in calibration ($p < 0.001$). In conclusion, sCAP mortality in Brazil is high, and the models confirmed risk factors such as advanced age, severe comorbidities, and the need for early advanced life support.

Key words: Severe Community-Acquired Pneumonia, sCAP, Intensive Care Unit, Risk Factors, Mortality, Logistic Regression, Cox Model.

Sumário

1	Introdução	1
2	Referencial Teórico	3
2.1	Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC)	3
2.2	Modelagem Estatística em Saúde	3
2.3	Análise de Sobrevida	4
2.3.1	Dados Censurados	4
2.3.2	O Estimador de Kaplan-Meier	4
2.4	Modelos de Regressão Aplicados	5
2.4.1	Regressão Logística	6
2.4.2	Regressão de Riscos Proporcionais de Cox	6
2.4.3	Extensão para Modelos de Efeitos Mistos	7
2.5	Métricas de Avaliação de Modelos	7
2.5.1	Área sob a Curva ROC (AUC-ROC)	8
2.5.2	Concordance Index (C-index)	9
2.5.3	Calibração	9
3	Metodologia	11
3.1	Desenho do Estudo e Fonte de Dados	11
3.2	População do Estudo e Coleta de Dados	11
3.3	Desfechos Analisados	11
3.4	Variáveis Coletadas	12
3.5	Framework Metodológico	12
3.6	Análise Estatística	13
3.6.1	Análise Descritiva e Tratamento de Dados Faltantes	13
3.6.2	Análise Univariada e Seleção de Variáveis	14
3.6.3	Modelagem Inferencial Multivariada	14
3.6.4	Avaliação de Performance dos Modelos	15
3.6.5	Software Utilizado	15
4	Resultados	16
4.1	Descrição da População do Estudo	16
4.2	Análise Univariada e Seleção de Variáveis	18
4.3	Análise de Sobrevida Exploratória (Kaplan-Meier)	20
4.4	Regressão Logística de Efeitos Mistos	24

4.5	Modelo de Cox de Efeitos Mistos	25
4.6	Avaliação de Performance dos Modelos	26
4.6.1	Performance do Modelo Logístico	26
4.6.2	Performance do Modelo de Cox	28
4.7	Análise de Subgrupo: Pacientes em Ventilação Mecânica Invasiva	29
5	Discussão	31
5.1	Contexto e Comparação com a Literatura	31
5.2	Análise dos Fatores de Risco e Achados Principais	31
5.3	Limitações do Estudo	32
6	Conclusão	33
Apêndice A	Tabela Descritiva da Coorte	38
Apêndice B	Resultados da Análise Univariada	40
Apêndice C	Resultados Detalhados da Regressão Logística	42
Apêndice D	Resultados Detalhados do Modelo de Cox-ME	43
Apêndice E	Resultados Detalhados da Análise de Subgrupo (VMI)	44
E.1	Tabela Descritiva do Subgrupo VMI	44
E.2	Modelo Logístico (Subgrupo VMI)	46
E.3	Modelo de Cox de Efeitos Mistos (Subgrupo VMI)	47
E.4	Performance dos Modelos (Subgrupo VMI)	48

Lista de Figuras

3.1	Framework metodológico adaptado para a análise de fatores de risco em PAC grave.	13
4.1	Fluxograma de seleção dos pacientes da coorte.	17
4.2	Matriz de associação de V de Cramer	18
4.3	Valores de GVIF ajustados.	19
4.4	Curvas de Kaplan-Meier para: A: Idade. B: Status Funcional. C: Diabetes. D: Obesidade.	21
4.5	Curvas de Kaplan-Meier para: A: Uso de Esteroides. B: Asma. C: DPOC Grave. D: Insuficiência Cardíaca Crônica.	22
4.6	Curvas de Kaplan-Meier para: A: Câncer. B: TSR. C: Vasopressores. D: Suporte Respiratório.	23
4.7	Forest plot dos <i>Odds Ratios</i> (OR) do modelo de efeitos mistos.	24
4.8	Forest plot dos <i>Hazard Ratios</i> (HR) do modelo de Cox.	25
4.9	Curva ROC e AUC do modelo de regressão logística.	27
4.10	Calibration Belt do modelo de regressão logística.	28
4.11	<i>Time-dependent AUC</i> do modelo de Cox.	29
E.1	Forest Plot dos OR (Subgrupo VMI).	46
E.2	Forest Plot dos HR (Subgrupo VMI).	47
E.3	Curva ROC (AUC) da regressão logística (Subgrupo VMI).	48
E.4	Calibration Belt da regressão logística (Subgrupo VMI).	49
E.5	<i>Time-dependent AUC</i> do modelo de Cox (Subgrupo VMI).	50

Lista de Tabelas

A.1	Características demográficas, clínicas e desfechos da coorte	38
B.1	Análise Univariada dos Fatores Associados à Mortalidade Hospitalar	40
C.1	Modelo de Regressão Logística Multivariada	42
D.1	Modelo de Cox de Efeitos Mistos	43
E.1	Características demográficas, clínicas e desfechos do Subgrupo VMI	44
E.2	Modelo de Regressão Logística Multivariada (Subgrupo VMI)	46
E.3	Modelo de Cox de Efeitos Mistos (Subgrupo VMI)	47

Lista de Símbolos

α	Nível de significância estatística
β_0	Intercepto do modelo
β_i	Coefficiente da i-ésima variável explicativa
χ^2	Distribuição Qui-quadrado
$\hat{\eta}_i$	Escore de risco previsto para o indivíduo i
$\hat{S}(t)$	Função de sobrevivência estimada no tempo t
\mathbb{I}	Função indicadora (assume valor 1 se a condição for verdadeira)
C	Conjunto de pares de indivíduos comparáveis
σ_b^2	Variância dos efeitos aleatórios
n	Número de observações
n_i	Número de indivíduos em risco no tempo t_i
p	p-valor (nível de probabilidade usado para significância estatística)
t_i	i-ésimo tempo onde ocorre um evento
X_i	i-ésima variável explicativa (covariável)
X_{ij}	Vetor de covariáveis para o paciente j no hospital i
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
C-index	Estatística C de Harrell
df	Graus de Liberdade (<i>Degrees of Freedom</i>)
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (Escala funcional)
FPR	<i>False Positive Rate</i>
GVIF	<i>Generalized Variance Inflation Factor</i>
HFNC	<i>High-Flow Nasal Cannula</i> (Cateter Nasal de Alto Fluxo)

HICs	<i>High-Income Countries</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i> (Razão de Riscos)
IC	Intervalo de Confiança
IQR	Intervalo Interquartil
LOS	<i>Length-of-Stay</i> (Tempo de Permanência)
MFI	<i>Modified Frailty Index</i> (Índice de Fragilidade Modificado)
OR	<i>Odds Ratio</i> (Razão de Chances)
PAC	Pneumonia adquirida na comunidade
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SAPS 3	<i>Simplified Acute Physiology Score III</i>
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
TPR	<i>True Positive Rate</i> (Sensibilidade)
TSR	Terapia de Substituição Renal
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VIF	<i>Variance Inflation Factor</i>
VMI	Ventilação Mecânica Invasiva
VNI	Ventilação Não Invasiva

1. Introdução

A Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC) é uma das principais causas de morte e de admissão em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) em todo o mundo (NIEDERMAN; TORRES, 2022). O foco deste trabalho recai sobre sua forma grave (PAC grave), definida pela necessidade de suporte avançado, como ventilação mecânica ou uso de vasopressores nas primeiras horas de admissão.

Nas últimas três décadas, embora a mortalidade geral por PAC tenha diminuído, essas melhorias foram observadas predominantemente em países de alta renda (HICs). Em contrapartida, a mortalidade permaneceu elevada em países de baixa e média renda (LMICs) (BENDER *et al.*, 2024; RUDD *et al.*, 2020; WHO, 2012). Além da limitação de recursos, os LMICs enfrentam os desafios de uma transição demográfica acelerada para o envelhecimento da população (NAKATANI, 2023; RITCHIE *et al.*, 2020). Esta conjuntura resulta em um crescimento rápido de uma população de idosos com múltiplas comorbidades, tornando-os particularmente vulneráveis a desenvolver PAC grave com piores desfechos clínicos.

Apesar desta relevância epidemiológica, existe uma notável escassez de literatura, especialmente de estudos multicêntricos contemporâneos e com grandes amostras, que descrevam as características clínicas e os fatores associados à mortalidade por PAC grave em LMICs (SALLUH *et al.*, 2024; SALLUH; KAWANO-DOURADO, 2023).

Para preencher essa lacuna, este estudo buscou responder à seguinte questão: quais são as características clínicas, os desfechos e os fatores de risco associados à mortalidade em pacientes com PAC grave que necessitam de suporte ventilatório em UTIs no Brasil?

Para preencher essa lacuna, este estudo buscou responder à seguinte questão: quais são as características clínicas, os desfechos e os fatores de risco associados à mortalidade em pacientes com PAC grave que necessitam de suporte ventilatório em UTIs no Brasil?

Com base na fisiopatologia da doença e na literatura existente em países de alta renda, as hipóteses deste estudo são:

1. A mortalidade por PAC grave em UTIs brasileiras é superior à reportada em países desenvolvidos, refletindo disparidades socioeconômicas e de acesso;
2. Idade avançada, presença de comorbidades (especialmente câncer e insuficiência cardíaca) e pior status funcional prévio são preditores independentes de mortalidade;
3. A necessidade de suporte ventilatório invasivo (VMI) e o uso precoce de vasopressores estão associados a um risco significativamente maior de óbito quando comparados ao uso de ventilação não invasiva (VNI) e ausência do uso de vasopressores, respectivamente;

Utilizando uma coorte multicêntrica de 10.104 pacientes, este trabalho representa, tanto quanto se sabe, o maior estudo focado em PAC grave em LMICs até o momento. A análise revelou

uma alta taxa de mortalidade (20% na coorte geral e 50% no subgrupo VMI), impulsionada por fatores como idade avançada, Status Funcional rebaixado e necessidade de múltiplos suportes orgânicos.

Para atingir essa análise, foi realizada uma coorte retrospectiva, e os fatores de risco foram analisados por meio de modelos de Regressão Logística de Efeitos Mistos e modelos de Cox de Efeitos Mistos (Cox-ME), com foco principal na inferência estatística (estimação de ORs e HRs) e no controle da variabilidade entre os centros.

O objetivo geral deste trabalho é, portanto, analisar os fatores de risco e os desfechos clínicos de pacientes com PAC grave em UTIs brasileiras. Os objetivos específicos são:

- Descrever o perfil demográfico, clínico e de utilização de recursos da coorte de pacientes com PAC grave;
- Identificar os fatores de risco independentemente associados à mortalidade hospitalar (desfecho binário) por meio da regressão logística de efeitos mistos;
- Identificar os fatores de risco associados à mortalidade hospitalar considerando o tempo até o desfecho por meio do modelo de Cox de efeitos mistos.

Este trabalho está estruturado em seis capítulos. O Capítulo 2 apresenta o Referencial Teórico, detalhando os conceitos de PAC grave, análise de sobrevivência e os modelos estatísticos. O Capítulo 3 descreve a Metodologia, incluindo a fonte dos dados e o plano de análise. O Capítulo 4 apresenta os Resultados obtidos, que são subsequentemente interpretados no Capítulo 5 (Discussão). Finalmente, o Capítulo 6 apresenta as Conclusões do estudo e sugestões para trabalhos futuros.

2. Referencial Teórico

Neste capítulo, são apresentados os conceitos teóricos fundamentais que dão base a este trabalho, abordando desde o contexto clínico da pneumonia até os fundamentos estatísticos dos modelos de predição e sobrevivência.

2.1 Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC)

A PAC representa uma carga global de saúde significativa, sendo uma das causas proeminentes de admissão em UTI e de mortalidade (NIEDERMAN; TORRES, 2022).

Avanços nas últimas décadas levaram a uma redução na mortalidade geral por PAC, mas esses ganhos não foram distribuídos igualmente. Países de alta renda (HICs) observaram melhorias substanciais, enquanto a taxa de mortalidade em países de baixa e média renda (LMICs), como o Brasil, continuou elevada (BENDER *et al.*, 2024; RUDD *et al.*, 2020).

Dois fatores complicadores nos LMICs são a limitação de recursos e uma rápida transição demográfica (NAKATANI, 2023). O envelhecimento acelerado da população resulta em um número crescente de pacientes idosos com multimorbidades, um perfil que é particularmente suscetível a desenvolver PAC grave e a sofrer piores desfechos clínicos (SALLUH; KAWANO-DOURADO, 2023).

Embora a relevância epidemiológica da PAC grave seja clara, persiste uma lacuna na literatura. Faltam estudos contemporâneos, multicêntricos e com amostras robustas que investiguem as características clínicas e os fatores de risco para mortalidade especificamente no contexto dos LMICs (SALLUH *et al.*, 2024).

2.2 Modelagem Estatística em Saúde

A modelagem estatística é uma ferramenta essencial na pesquisa clínica, permitindo investigar relações complexas em grandes conjuntos de dados (NEEMAN, 2009). Dentro desse contexto, existem dois objetivos principais, que embora relacionados, são conceitualmente distintos: explicar (inferência) e prever (SHMUELI, 2010).

A predição tem como finalidade estimar desfechos futuros ou classificar corretamente novos indivíduos, priorizando a acurácia do modelo. Nesse caso, o interesse recai sobre o desempenho global do modelo, e não necessariamente sobre a interpretação individual dos coeficientes.

Neste trabalho, entretanto, o foco é inferencial. O objetivo não é desenvolver uma ferramenta para prever o prognóstico de pacientes individuais, mas sim identificar e quantificar associações entre fatores de risco (variáveis explicativas) e desfechos clínicos (como mortalidade e tempo de internação). O interesse concentra-se na estimação dos parâmetros de efeito, como o *Odds Ratio* (OR) e o *Hazard Ratio* (HR), bem como na sua significância estatística.

Embora o propósito seja inferencial, a qualidade do ajuste dos modelos permanece essencial. Métricas de desempenho, como a curva ROC e a AUC, são utilizadas aqui não como indicadores de capacidade preditiva futura, mas como avaliações complementares da capacidade discriminativa do modelo. Em outras palavras, o AUC é empregado de forma descritiva para verificar o quão bem o modelo final consegue distinguir os pacientes que apresentaram o desfecho daqueles que não apresentaram, contribuindo para a validação de sua robustez (NEEMAN, 2009).

2.3 Análise de Sobrevivência

A Análise de Sobrevivência é um conjunto de métodos estatísticos utilizados para estudar o tempo até a ocorrência de um evento de interesse (*time-to-event*). Esse evento pode representar a morte, a falha de um equipamento ou, no contexto deste trabalho, o óbito de um paciente. Diferentemente de modelos de regressão tradicionais, a Análise de Sobrevivência foi desenvolvida especificamente para lidar com uma característica fundamental desses dados: a censura (RAY; COLLETT, 1995).

2.3.1 Dados Censurados

Em estudos de tempo até o evento, é comum que algumas observações sejam censuradas, ou seja, que o tempo exato de ocorrência do evento não seja conhecido, embora haja informação parcial disponível. O tipo mais frequente é a censura à direita, que ocorre em três situações típicas:

- O paciente é perdido durante o acompanhamento (por exemplo, transferido para outro hospital);
- O estudo termina e o paciente ainda está vivo e sob observação;
- O paciente recebe alta hospitalar antes da ocorrência do evento de interesse.

Ignorar observações censuradas ou tratá-las como se o evento não tivesse ocorrido introduziria viés nas estimativas. Por isso, métodos que lidam adequadamente com a censura, como o Estimador de Kaplan-Meier e o Modelo de Cox, são indispensáveis para uma análise correta (RAY; COLLETT, 1995).

2.3.2 O Estimador de Kaplan-Meier

O método de Kaplan-Meier é a técnica não-paramétrica padrão para estimar a função de sobrevivência a partir de dados de *time-to-event*, sendo capaz de incorporar informações tanto de pacientes que sofreram o desfecho quanto daqueles censurados (KAPLAN; MEIER, 1958). O método gera uma função onde a probabilidade de sobrevivência permanece constante entre os eventos e sofre uma queda instantânea a cada ocorrência de óbito.

Matematicamente, a probabilidade de sobreviver além de um tempo t , denotada por $\hat{S}(t)$, é calculada como o produto acumulado das probabilidades condicionais de sobrevivência em cada intervalo. Se existem k tempos distintos onde ocorrem mortes ($t_1 < t_2 < \dots < t_k$), a estimativa é dada por:

$$\hat{S}(t) = \prod_{i:t_i \leq t} \left(1 - \frac{d_i}{n_i}\right) \quad (2.1)$$

onde d_i representa o número de eventos (óbitos) ocorridos no tempo t_i , e n_i é o número de indivíduos em risco imediatamente antes do tempo t_i (ou seja, o total de pacientes vivos e não censurados até aquele momento). A validade dessa estimativa depende do pressuposto de censura não informativa, que assume que os pacientes censurados têm a mesma perspectiva de sobrevivência futura que aqueles que continuam no estudo (RAY; COLLETT, 1995).

Para comparar estatisticamente se as curvas de sobrevivência de dois ou mais grupos (por exemplo, diabéticos vs. não diabéticos) diferem entre si, utiliza-se o teste de Log-rank (MANTEL, 1966). Este é um teste de hipótese não-paramétrico que avalia a hipótese nula de que não há diferença nas funções de sobrevivência entre os grupos ao longo de todo o período de acompanhamento.

O teste de Log-rank baseia-se na comparação entre o número de eventos observados em cada grupo e o número de eventos esperados caso a hipótese nula fosse verdadeira. Para cada tempo t_i onde ocorre um evento, o teste calcula a contribuição esperada de mortes proporcionalmente ao tamanho de cada grupo em risco. A estatística final do teste aproxima-se de uma distribuição Qui-quadrado (χ^2). Um p-valor significativo ($p < 0,05$) indica que a diferença entre o número de óbitos observados e esperados é grande o suficiente para rejeitar a hipótese nula, concluindo que as curvas de sobrevivência são distintas.

2.4 Modelos de Regressão Aplicados

Neste estudo, a mortalidade foi analisada sob duas perspectivas complementares: como um desfecho binário e como um desfecho de tempo até o evento. Para cada estrutura, existem modelos de regressão clássicos amplamente difundidos na literatura médica, como a Regressão Logística e o Modelo de Cox. No entanto, a natureza multicêntrica dos dados impõe desafios adicionais relacionados à independência das observações, exigindo a extensão desses métodos clássicos para modelos de efeitos mistos. A seguir, apresentam-se os fundamentos dos modelos de base e, na sequência, a abordagem de efeitos mistos utilizada para tratar o agrupamento dos dados.

2.4.1 Regressão Logística

A regressão logística é o modelo estatístico padrão para a análise multivariada quando a variável dependente é binária, como a mortalidade hospitalar. Diferentemente da regressão linear, que pode prever valores fora do intervalo lógico de probabilidade, a regressão logística utiliza uma função de ligação, denominada *logit*, para transformar a probabilidade p em uma escala contínua que varia de $-\infty$ a $+\infty$ (HOSMER; LEMESHOW; STURDIVANT, 2013).

Matematicamente, o modelo clássico descreve o logaritmo natural das chances (*log-odds*) de ocorrência do evento como uma combinação linear das variáveis explicativas independentes. A equação fundamental é expressa por:

$$\text{logit}(p) = \ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k \quad (2.2)$$

Nesta formulação, β_0 representa o intercepto e β_i são os coeficientes estimados para cada variável X_i . A estimação desses parâmetros é realizada pelo método da Máxima Verossimilhança. O principal parâmetro de interesse para interpretação clínica é o *Odds Ratio* (OR), obtido pela exponenciação dos coeficientes ($OR = e^{\beta_i}$), que quantifica a mudança multiplicativa nas chances do evento para cada incremento unitário em X_i .

A validade do modelo de regressão logística padrão depende do pressuposto de que as observações são independentes entre si, ou seja, que o desfecho de um paciente não está correlacionado com o desfecho de outro.

2.4.2 Regressão de Riscos Proporcionais de Cox

Quando o interesse recai sobre o tempo até a ocorrência de um evento, o método de escolha é o modelo de Riscos Proporcionais de Cox. Este modelo é classificado como semi-paramétrico, pois não requer a especificação da distribuição de probabilidade dos tempos de sobrevivência, assumindo apenas uma forma funcional para o efeito das covariáveis sobre a taxa de risco (COX, 1972).

A função de risco (*hazard function*), denotada por $h(t)$, representa o risco instantâneo de o evento ocorrer no tempo t , dado que o indivíduo sobreviveu até aquele momento. A formulação geral do modelo para um indivíduo com um vetor de covariáveis X é dada por:

$$h(t | X) = h_0(t) \exp(X\beta) \quad (2.3)$$

O componente $h_0(t)$ é a função de risco base, que descreve como o risco muda ao longo do tempo quando todas as covariáveis são iguais a zero. O termo exponencial descreve como as variáveis influenciam esse risco base. A medida de efeito derivada deste modelo é o *Hazard Ratio* (HR), definido como e^{β_i} . Valores de $HR > 1$ indicam que a variável está associada a um aumento na taxa de risco, reduzindo o tempo de sobrevivência.

Assim como na regressão logística, o modelo de Cox clássico pressupõe que os tempos de sobrevivência dos indivíduos são estatisticamente independentes.

2.4.3 Extensão para Modelos de Efeitos Mistos

Em estudos multicêntricos, o pressuposto de independência das observações, fundamental para os modelos clássicos descritos anteriormente, é frequentemente violado. Pacientes tratados no mesmo hospital tendem a compartilhar características não mensuradas relacionadas à infraestrutura, protocolos assistenciais e equipes médicas, criando uma correlação intragrupo. Ignorar essa estrutura de dados hierárquica pode levar a estimativas enviesadas dos erros-padrão e a inferências incorretas sobre a significância dos fatores de risco (AGRESTI, 2015).

Para modelar adequadamente essa dependência, utiliza-se a abordagem de efeitos mistos. Nesses modelos, o preditor linear é expandido para incluir não apenas os efeitos fixos das variáveis clínicas ($X\beta$), mas também um efeito aleatório b específico para cada grupo (neste caso, o hospital). O termo "misto" refere-se justamente à presença simultânea de efeitos fixos e aleatórios na mesma equação.

Na regressão logística, essa extensão resulta no Modelo Linear Generalizado Misto (*Generalized Linear Mixed Model* - GLMM). A probabilidade do evento para o j -ésimo paciente no i -ésimo hospital passa a ser modelada como:

$$\text{logit}(p_{ij}) = \beta_0 + \sum \beta_k X_{ijk} + b_i \quad (2.4)$$

De forma análoga, para a análise de sobrevivência, o modelo de Cox é estendido para incorporar "fragilidades" (*frailties*), que correspondem aos efeitos aleatórios na análise de tempo-evento. A função de risco torna-se:

$$h_{ij}(t) = h_0(t) \exp(X_{ij}\beta + b_i) \quad (2.5)$$

Em ambas as formulações, assume-se que o termo aleatório b_i segue uma distribuição Normal com média zero e variância σ_b^2 ($b_i \sim N(0, \sigma_b^2)$). O termo b_i captura a heterogeneidade não explicada entre os hospitais: valores positivos indicam hospitais com risco basal intrinsecamente maior, enquanto valores negativos indicam risco menor. Ao incorporar esse termo, os modelos ajustam as estimativas dos efeitos fixos (como idade e comorbidades) pela variabilidade contextual, fornecendo resultados mais robustos e adequados à estrutura hierárquica dos dados.

2.5 Métricas de Avaliação de Modelos

As métricas apresentadas a seguir são utilizadas para examinar o desempenho interno dos modelos, isto é, sua capacidade de discriminar e calibrar corretamente os indivíduos dentro da própria amostra analisada (NEEMAN, 2009).

Cabe destacar que, embora AUC, C-index e curvas de calibração sejam métricas tradicionalmente associadas à avaliação preditiva, neste trabalho elas não são empregadas para estimar a capacidade de predição em novos indivíduos. O papel é descrever o comportamento dos modelos ajustados na base disponível, complementando a interpretação inferencial dos coeficientes.

2.5.1 Área sob a Curva ROC (AUC-ROC)

A AUC-ROC é uma métrica clássica de discriminação para modelos de classificação binária, avaliando a capacidade do modelo de distinguir entre indivíduos que apresentam o evento e aqueles que não apresentam (FAWCETT, 2006). A curva ROC é construída ao se variar o limiar de classificação e calcular dois componentes fundamentais:

- True Positive Rate (TPR) ou sensibilidade: proporção de indivíduos que realmente apresentaram o evento e que foram corretamente classificados como de maior risco. É definida como:

$$TPR = \frac{\text{Verdadeiros Positivos}}{\text{Verdadeiros Positivos} + \text{Falsos Negativos}}.$$

- False Positive Rate (FPR): proporção de indivíduos que não apresentaram o evento, mas foram incorretamente classificados como de maior risco. É dada por:

$$FPR = \frac{\text{Falsos Positivos}}{\text{Falsos Positivos} + \text{Verdadeiros Negativos}}.$$

A curva ROC plota TPR contra FPR para todos os limiares possíveis, refletindo como o desempenho do modelo varia ao longo desses pontos. A área sob essa curva (AUC) pode ser expressa como:

$$AUC = \int_0^1 TPR(x) dFPR(x) \quad (2.6)$$

Interpretacionalmente, a AUC representa a probabilidade de que o modelo atribua maior risco a um indivíduo que sofreu o evento do que a um indivíduo que não sofreu. Valores próximos de 1 indicam excelente discriminação, enquanto valores próximos de 0,5 indicam desempenho equivalente ao acaso.

No contexto de modelos de sobrevivência, a AUC clássica não é adequada porque ignora o tempo até o evento e não lida com censura. Para esses casos, utiliza-se a AUC dependente do tempo (*time-dependent AUC*), que redefine os conceitos de TPR e FPR considerando apenas os indivíduos sob risco em cada instante t . Essa métrica quantifica a capacidade do modelo de discriminar, em um tempo específico, pacientes que terão o evento até t daqueles que sobreviverão além desse ponto, oferecendo uma avaliação temporalmente localizada da discriminação (HEAGERTY; LUMLEY; PEPE, 2000).

2.5.2 Concordance Index (C-index)

O C-index é a generalização natural da AUC para dados de sobrevivência. Ele quantifica a discriminação temporal do modelo, isto é, sua capacidade de atribuir maiores riscos previstos a indivíduos que experimentam o evento mais cedo (HARRELL; LEE; MARK, 1996). Diferentemente da AUC tradicional, o C-index lida adequadamente com censura à direita ao considerar apenas pares de indivíduos que podem ser comparados de forma válida.

Um par (i, j) é considerado comparável quando: ambos apresentam o evento, sendo possível determinar qual ocorreu primeiro; ou apenas um deles está censurado, desde que o tempo censurado não seja anterior ao evento do outro. Seja C o conjunto de todos esses pares comparáveis. O C-index é definido como:

$$C = \frac{\sum_{(i,j) \in C} \mathbb{I}(\hat{\eta}_i > \hat{\eta}_j)}{|C|} \quad (2.7)$$

onde $\hat{\eta}_i$ representa o escore de risco previsto para o indivíduo i . O valor do C-index pode ser interpretado como a probabilidade de que, em um par comparável, o paciente que sofre o evento primeiro receba um risco maior pelo modelo. Valores próximos de 0,5 indicam discriminação equivalente ao acaso, enquanto valores próximos de 1 refletem excelente discriminação.

No caso especial em que o desfecho é binário e não há componente temporal nem censura, como na regressão logística, o C-index torna-se matematicamente equivalente à AUC-ROC. Isso ocorre porque, nesse cenário, todos os pares comparáveis são simplesmente pares formados por um indivíduo que apresentou o evento e outro que não apresentou. Assim, o C-index passa a representar a probabilidade de que o modelo atribua maior risco ao indivíduo com $Y = 1$, exatamente o mesmo critério que define a AUC. Portanto, para modelos binários estáticos, C-index e AUC-ROC são métricas idênticas do ponto de vista interpretativo.

2.5.3 Calibração

Enquanto a discriminação avalia se o modelo ordena corretamente os pacientes de acordo com o risco previsto, a calibração examina se essas probabilidades correspondem às frequências observadas do evento. Um modelo bem calibrado é aquele em que, por exemplo, entre 100 pacientes com probabilidade prevista de 20%, aproximadamente 20 de fato apresentam o desfecho (NEEMAN, 2009).

Embora o método clássico para avaliar calibração seja o gráfico tradicional de calibração (*calibration plot*), neste trabalho emprega-se uma abordagem mais robusta: o *Calibration Belt* (NATTINO *et al.*, 2017). Esse método modela a relação entre probabilidades previstas e observadas por meio de uma função polinomial contínua e constrói ao seu redor intervalos de confiança. O resultado é uma faixa de calibração que permite avaliar, ponto a ponto, se a curva ajustada difere significativamente da diagonal de calibração perfeita.

Além da inspeção visual, o método fornece um teste estatístico formal baseado na razão de verossimilhança. Neste teste, a hipótese nula (H_0) assume que existe uma calibração perfeita. Portanto, a interpretação do p-valor é a seguinte:

- Um p-valor alto ($p \geq 0,05$) indica que não há evidências para rejeitar a hipótese nula, sugerindo que o modelo está bem calibrado.
- Um p-valor baixo ($p < 0,05$) indica a rejeição da hipótese nula, sinalizando um desvio estatisticamente significativo da calibração ideal, ou seja, o modelo está mal calibrado.

Visualmente, o modelo é considerado bem calibrado, em um nível de confiança definido (geralmente 95%), quando a diagonal de 45 graus encontra-se inteiramente contida dentro da faixa de confiança do *belt*. O método permite ainda identificar regiões específicas de risco (por exemplo, pacientes de alto risco) em que o modelo pode estar superestimando ou subestimando a probabilidade do evento.

3. Metodologia

Neste capítulo, são detalhados o desenho do estudo, a população-alvo, os critérios de elegibilidade, as variáveis analisadas e o plano estatístico empregado para responder aos objetivos do trabalho.

3.1 Desenho do Estudo e Fonte de Dados

O presente estudo consiste em uma coorte retrospectiva e multicêntrica, realizada em 54 hospitais de uma rede integrada de saúde no Brasil, abrangendo seis estados e quatro regiões geográficas administrativas. Foram incluídos pacientes adultos admitidos consecutivamente nas UTIs dessa rede entre 1º de janeiro de 2022 e 31 de dezembro de 2024.

As informações anonimizadas foram extraídas de um sistema eletrônico utilizado para melhoria de qualidade assistencial e *benchmarking* (Epimed Monitor) (ZAMPIERI *et al.*, 2017; SOARES *et al.*, 2024). Esse banco de dados coleta prospectivamente informações estruturadas de todas as admissões nas UTIs participantes, oferecendo uma caracterização clínica abrangente que permite seu uso tanto para gestão de qualidade quanto para pesquisa (SOARES *et al.*, 2024).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local e pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa sob o CAAE 17079119.7.0000.5249, com dispensa da necessidade de consentimento informado devido ao caráter observacional e ao uso de dados anonimizados.

3.2 População do Estudo e Coleta de Dados

Foram incluídos no estudo pacientes adultos (idade ≥ 16 anos) admitidos nas UTIs participantes, com diagnóstico primário ou secundário de PAC registrado em até 48 horas após a admissão, e que necessitaram de suporte ventilatório nas primeiras 24 horas de internação na UTI. O suporte ventilatório inicial foi classificado em duas modalidades: suporte não invasivo (VNI) e ventilação mecânica invasiva (VMI).

Foram excluídos pacientes readmitidos no hospital nos últimos 30 dias, bem como aqueles que permaneceram em outros setores hospitalares por mais de 48 horas antes da transferência para uma das UTIs do estudo.

Os participantes foram acompanhados até alta hospitalar, óbito ou por um período máximo de 60 dias, o que ocorresse primeiro.

3.3 Desfechos Analisados

O desfecho primário do estudo foi a mortalidade hospitalar. Os desfechos secundários incluíram a mortalidade na UTI e o *Length-of-Stay* hospitalar e na UTI.

Além da análise na coorte completa, foi realizada uma análise de subgrupo composta exclusivamente por pacientes que receberam VMI como suporte inicial, avaliando os mesmos desfechos.

3.4 Variáveis Coletadas

Foram extraídas do banco de dados informações clínicas e demográficas detalhadas dos pacientes incluídos, englobando múltiplas dimensões relevantes para a caracterização da amostra e para as análises subsequentes:

- Dados Demográficos: idade (categorizada em < 65 , $65-79$ e ≥ 80 anos) e gênero.
- Diagnóstico de Admissão: diagnóstico primário e secundário registrados na admissão à UTI.
- Gravidade na Admissão: escores validados de gravidade aplicados na UTI. O SAPS 3 (*Simplified Acute Physiology Score III*) é um índice preditivo da mortalidade hospitalar, calculado com base em variáveis fisiológicas e informações da admissão (MORENO *et al.*, 2005). O SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) é um score que avalia e monitora a disfunção orgânica (respiratória, cardiovascular, renal, etc.) ao longo do tempo para quantificar sua gravidade (VINCENT *et al.*, 1996).
- Comorbidades: presença de condições pré-existentes como hipertensão, diabetes, doença pulmonar obstrutiva crônica (*Chronic obstructive pulmonary disease*, DPOC), câncer e obesidade.
- Status Funcional: fragilidade de acordo com o *Modified Frailty Index* (MFI) (FARHAT *et al.*, 2012) e capacidade funcional avaliada pela escala ECOG (OKEN *et al.*, 1982).
- Utilização de Recursos na UTI: Para evitar viés de causalidade reversa, as variáveis de suporte foram definidas estritamente pelo seu uso nas primeiras 24 horas de internação na UTI. Foram considerados: tipo de suporte ventilatório inicial (VNI ou VMI), uso de vasopressores (Sim/Não nas primeiras 24h) e terapia de substituição renal (Sim/Não nas primeiras 24h).
- Desfechos Observados: mortalidade na UTI, mortalidade hospitalar e tempos de permanência.

3.5 Framework Metodológico

O presente trabalho segue um framework metodológico estruturado e orientado a dados, essencial para coordenar a complexidade das análises multivariadas em grandes bases de pacientes críticos.

Este modelo, ilustrado na Figura 3.1, resume o fluxo completo do estudo, desde a preparação dos dados até a visualização dos resultados.

O framework é uma adaptação do modelo metodológico proposto por (PERES *et al.*, 2022), que propõe um processo estruturado para o desenvolvimento de modelos preditivos em UTIs. O fluxo principal é dividido nas seguintes etapas: (1) Limpeza dos Dados; (2) Pré-processamento; (3) Modelagem (Regressão Logística Mista e Cox-ME); (4) Avaliação dos modelos; (5) Validação; e (6) Visualização dos resultados.

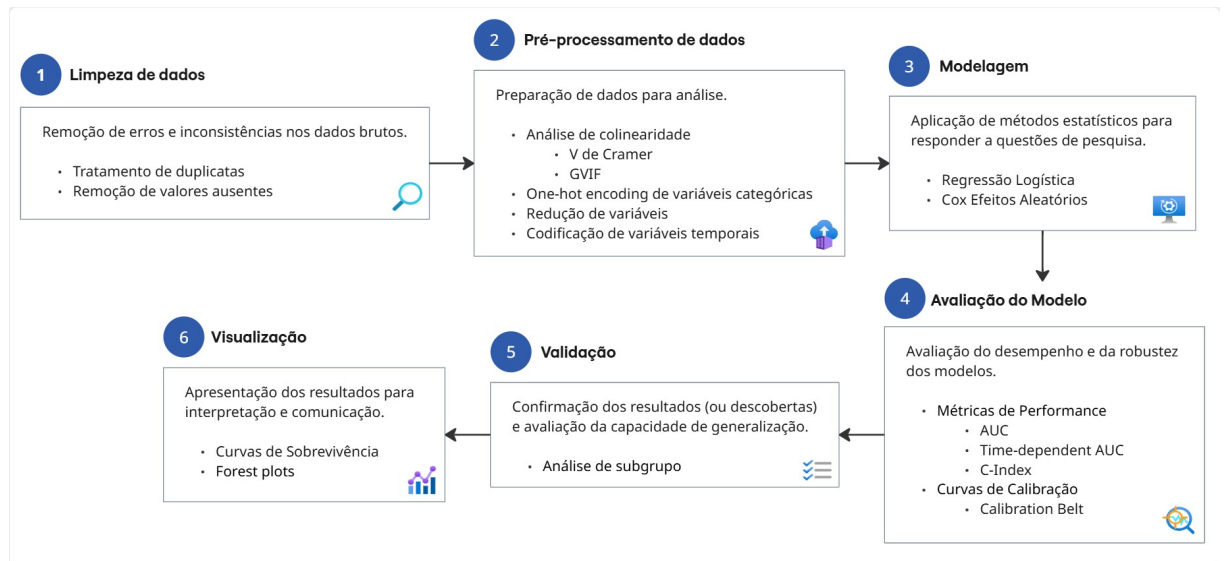


Figura 3.1: Framework metodológico adaptado para a análise de fatores de risco em PAC grave.

Fonte: Adaptado de Peres *et al.*, 2022.

3.6 Análise Estatística

Todas as análises estatísticas foram conduzidas no *software* R. Um nível de significância α de 0,05 foi adotado para todos os testes de hipótese.

3.6.1 Análise Descritiva e Tratamento de Dados Faltantes

As características da população de estudo foram descritas utilizando estatística descritiva padrão. Variáveis contínuas com distribuição não-normal foram reportadas como mediana e intervalo interquartil (IQR). Variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas (n) e proporções (%).

Devido à baixa incidência de dados faltantes (*missing data*) nas variáveis principais utilizadas nos modelos, optou-se por uma análise de casos completos, removendo as observações que apresentavam dados faltantes para os preditores do modelo final.

3.6.2 Análise Univariada e Seleção de Variáveis

A seleção inicial dos preditores candidatos para ambos os modelos multivariados seguiu uma combinação entre critérios estatísticos e julgamento clínico. Inicialmente, foi realizada uma triagem univariada para avaliar a associação de cada preditor com os desfechos de interesse. Variáveis com valor-p inferior a 0,1 foram consideradas elegíveis para a etapa seguinte. Além disso, variáveis reconhecidas como clinicamente relevantes foram mantidas independentemente do valor-p univariado, ou excluídas pela insignificância clínica.

Após a triagem inicial, foi realizada uma análise de colinearidade entre os preditores. Visto que todas as variáveis candidatas eram categóricas (binárias ou com mais de duas categorias), a associação entre pares de variáveis foi examinada inicialmente por meio do V de Cramer (DAVID; CRAMER, 1947). Valores acima de 0,30 foram considerados indicativos de associação moderada a forte, sugerindo redundância.

Para avaliar a colinearidade multivariada no conjunto de variáveis candidatas, utilizou-se o *Generalized Variance Inflation Factor* (GVIF) (FOX; MONETTE, 1992). O GVIF é a extensão natural do *Variance Inflation Factor* (VIF) tradicional para variáveis categóricas com múltiplos níveis, sendo ajustado pelos graus de liberdade por meio da transformação $GVIF^{1/(2 \cdot df)}$. Essa padronização permite comparar variáveis com diferentes números de categorias. Valores ajustados superiores a 2 foram considerados indicadores de colinearidade relevante.

Como etapa complementar para os preditores elegíveis ao modelo de sobrevivência, curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier foram geradas para avaliar visualmente a separação e diferença temporal entre grupos, fornecendo suporte adicional às decisões tomadas. Essa etapa não foi considerada como critério formal de exclusão.

O conjunto final de variáveis incluídas nos modelos resultou da combinação entre significância estatística, ausência de colinearidade relevante e relevância clínica.

3.6.3 Modelagem Inferencial Multivariada

Para atender aos objetivos inferenciais do estudo, dois modelos multivariados de efeitos mistos foram ajustados, visando controlar a variabilidade decorrente do agrupamento de pacientes em diferentes hospitais (efeito cluster):

- **Regressão Logística de Efeitos Mistos:** Utilizada para avaliar os fatores associados ao desfecho binário (mortalidade hospitalar). O modelo incluiu um intercepto aleatório para cada hospital ("HospitalCode"), permitindo ajustar as estimativas dos efeitos fixos (variáveis clínicas) pela heterogeneidade entre os centros. Os resultados foram apresentados como *Odds Ratios* (OR) ajustados, com seus respectivos intervalos de confiança de 95%.
- **Modelo de Cox de Efeitos Mistos:** Para avaliar os fatores associados ao tempo até o óbito, foi ajustado um modelo de Riscos Proporcionais de Cox com estrutura de efeitos

mistos, também considerando o hospital como efeito aleatório. Essa abordagem produz estimativas de HR mais robustas ao incorporar a correlação intragrupo.

3.6.4 Avaliação de Performance dos Modelos

Conforme fundamentado na Seção 2.2, embora o foco do estudo seja inferencial, a qualidade do ajuste dos modelos foi avaliada de forma complementar, com métricas específicas para cada tipo de modelo.

Para o Modelo de Regressão Logística Mista, a performance foi avaliada em duas dimensões. A discriminação foi mensurada pela Área Sob a Curva ROC, cujo valor é matematicamente idêntico ao C-index neste contexto. A calibração foi examinada visual e estatisticamente através do Calibration Belt.

Para o Modelo de Cox de Efeitos Mistos, a avaliação focou na capacidade de discriminação, utilizando duas métricas distintas. A discriminação global foi avaliada pelo *C-Index*, enquanto a discriminação em horizontes específicos de tempo foi avaliada pelo *Time-dependent AUC-ROC*. Dada a complexidade da calibração dependente do tempo, esta não foi incluída no escopo desta análise.

3.6.5 Software Utilizado

Todas as análises estatísticas foram conduzidas no *software* R (versão 4.1.3 ou superior) (R CORE TEAM, 2019). A regressão logística de efeitos mistos foi ajustada utilizando a função `glmer()` do pacote `lme4` (BATES *et al.*, 2015). A análise de sobrevivência (Kaplan-Meier) e o modelo de Riscos Proporcionais de Cox com efeitos mistos foram ajustados utilizando os pacotes `survival` (THERNEAU, 2023) e `coxme` (THERNEAU, 2020), respectivamente.

4. Resultados

Neste capítulo, são apresentados os resultados da análise estatística, seguindo a ordem da análise descrita na Metodologia. Inicia-se com a descrição da coorte e o fluxo de inclusão de pacientes, seguido pelos resultados das análises bivariadas e seleção de variáveis. Na sequência, são detalhados os modelos multivariados ajustados para os desfechos de interesse e suas respectivas métricas de performance. Por fim, apresentam-se os achados da análise de subgrupo dos pacientes que necessitaram de suporte ventilatório invasivo (VMI) nas primeiras 24h de admissão.

4.1 Descrição da População do Estudo

O processo detalhado de seleção dos pacientes para este estudo está ilustrado no fluxograma da Figura 4.1.

Partiu-se de um banco de dados original contendo 735.792 admissões. Após a aplicação do primeiro filtro para selecionar apenas as admissões ocorridas dentro do período do estudo (2022-2024), 199.642 observações foram removidas, resultando em 536.150 pacientes.

Destes, foi aplicado o critério de diagnóstico de PAC nas primeiras 48 horas, o que excluiu 473.911 pacientes. A coorte foi então reduzida para 62.239 pacientes com PAC. O critério de gravidade (necessidade de suporte ventilatório nas primeiras 24 horas) foi então aplicado, removendo 48.512 pacientes e refinando a amostra para 13.727 pacientes com PAC grave.

Finalmente, foram aplicados os critérios de exclusão metodológicos: 1.554 pacientes foram removidos por readmissão hospitalar nos últimos 30 dias, 792 por serem readmissões na UTI, 1.121 por admissão hospitalar superior a 48 horas antes da entrada na UTI, e 156 por dados faltantes em variáveis importantes.

Após todos os filtros, a coorte final para análise foi composta por 10.104 pacientes.

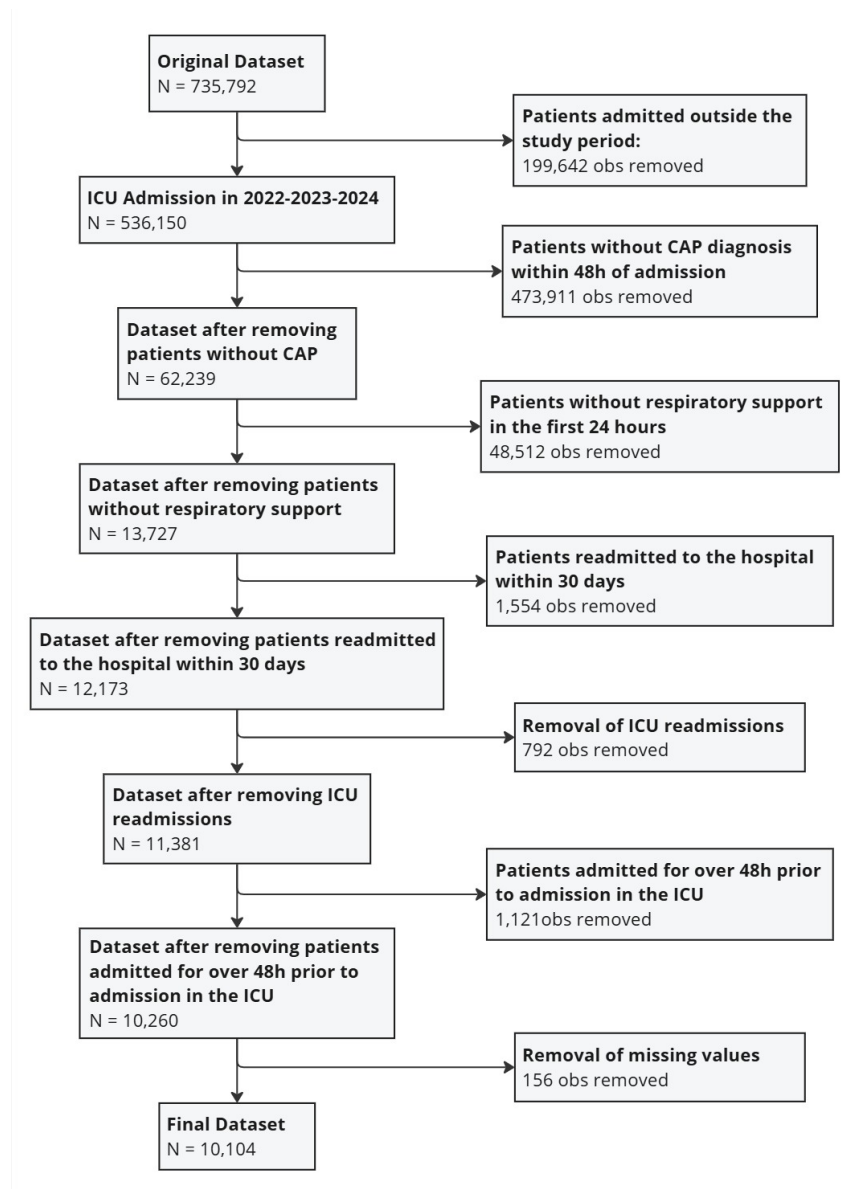


Figura 4.1: Fluxograma de seleção dos pacientes da coorte.

A Tabela A.1 (Apêndice) resume as características demográficas, clínicas e os desfechos da população final de 10.104 pacientes.

A coorte apresentou uma idade mediana de 74 anos (IQR [55, 85]), com 54% dos pacientes sendo do sexo feminino. Notavelmente, a população de estudo apresentou um grau significativo de fragilidade: 79% dos pacientes foram classificados como pré-frágeis (43%) ou frágeis (36%), e 43% necessitavam de algum grau de assistência para atividades diárias (dependência leve ou importante/acamado). As comorbidades mais frequentes foram hipertensão (57%), diabetes (31%), câncer (16%) e DPOC (15%). A gravidade na admissão, medida pelo SOFA score, teve mediana de 2 (IQR [0, 5]).

Quanto à utilização de terapias de suporte nas primeiras 24 horas, 23% dos pacientes necessitaram de vasopressores e apenas 3,0% de Terapia de Substituição Renal (TSR). O suporte

ventilatório inicial foi predominantemente não-invasivo (79%), enquanto 21% da coorte (2.143 pacientes) necessitou de ventilação mecânica invasiva (VMI) já no primeiro dia de internação.

O tempo de permanência mediano na UTI foi de 5 dias (IQR [3, 10]), e o hospitalar foi de 9 dias (IQR [5, 17]). A mortalidade na UTI foi de 16%, e a mortalidade hospitalar, desfecho primário do estudo, foi de 20%.

4.2 Análise Univariada e Seleção de Variáveis

Na triagem univariada (cujos resultados completos estão no Apêndice B), as variáveis Gênero ($p = 0,11$) e Tabagismo ($p > 0,9$) não atingiram o valor de significância de $p < 0,10$ e foram removidas da análise subsequente. Adicionalmente, as variáveis *Admission Source Name*, SAPS 3 e SOFA foram removidas por critérios clínicos, visto que os escores de gravidade são compostos pelas próprias variáveis fisiológicas que se deseja testar individualmente, e a origem da admissão apresentou alta colinearidade com o tipo de admissão.

Após esta triagem, foi avaliada a colinearidade entre as variáveis restantes. A Figura 4.2 apresenta a Matriz de V de Cramer, detalhando as associações entre os preditores categóricos.

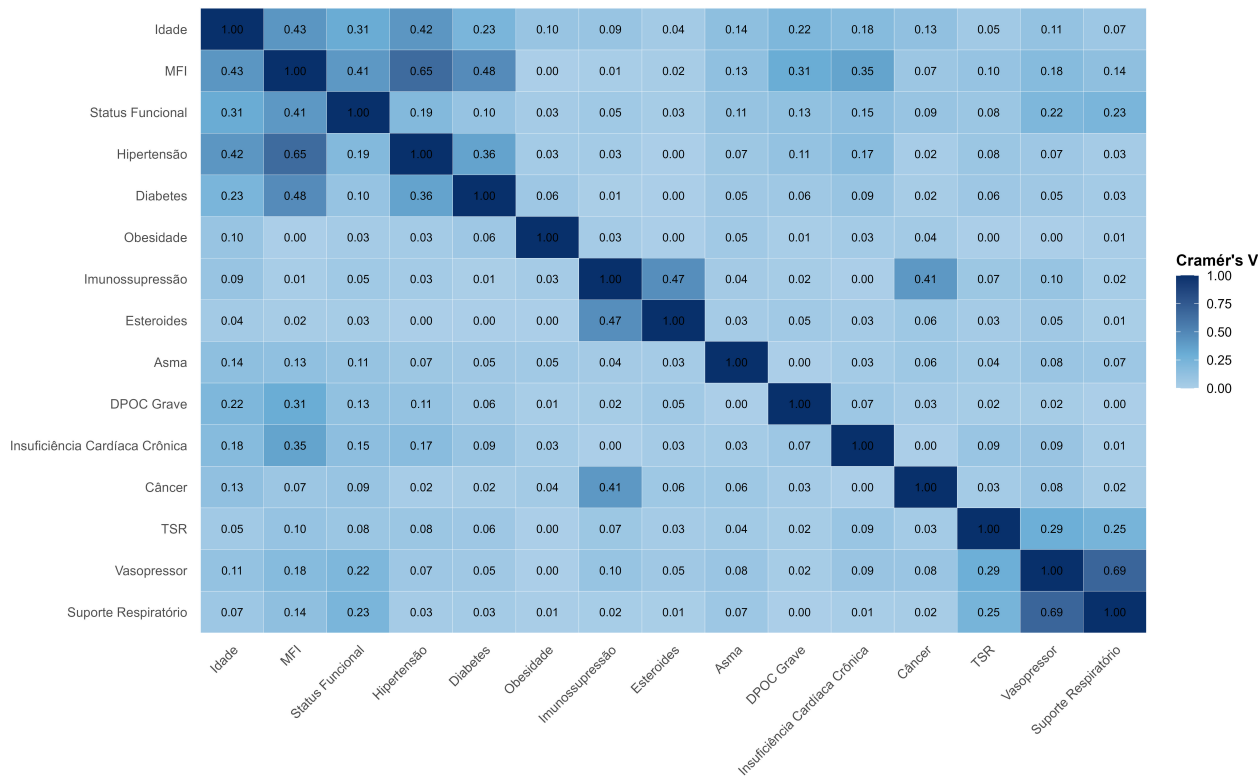


Figura 4.2: Matriz de associação de V de Cramer

A inspeção da matriz revelou redundâncias importantes. O MFI, por ser um índice composto de fragilidade, apresentou forte associação com as comorbidades que o compõem, destacando-se a correlação com Hipertensão (0,65), Diabetes (0,48), Idade (0,43) e Status Funcional (0,41).

A variável Imunossupressão demonstrou associação moderada com o uso de Esteroides (0,47) e Câncer (0,41).

Em relação às variáveis de suporte agudo nas primeiras 24 horas, observou-se uma associação expressiva entre o Suporte Respiratório e o uso de Vasopressores (0,69), e uma associação menor entre Vasopressores e TSR (0,29). Apesar da correlação elevada entre o suporte ventilatório e vasopressores, optou-se por manter ambas as variáveis nos modelos devido à sua distinção fisiopatológica e crítica relevância clínica para o desfecho de mortalidade.

A análise de multicolinearidade multivariada pelo GVIF (Figura 4.3) corroborou a instabilidade da inclusão do MFI. Esta foi a única variável a apresentar um valor de GVIF ajustado acima do limiar de corte de 2 (GVIF = 3,30), indicando que sua contribuição para o modelo é amplamente explicada pelas outras covariáveis presentes.

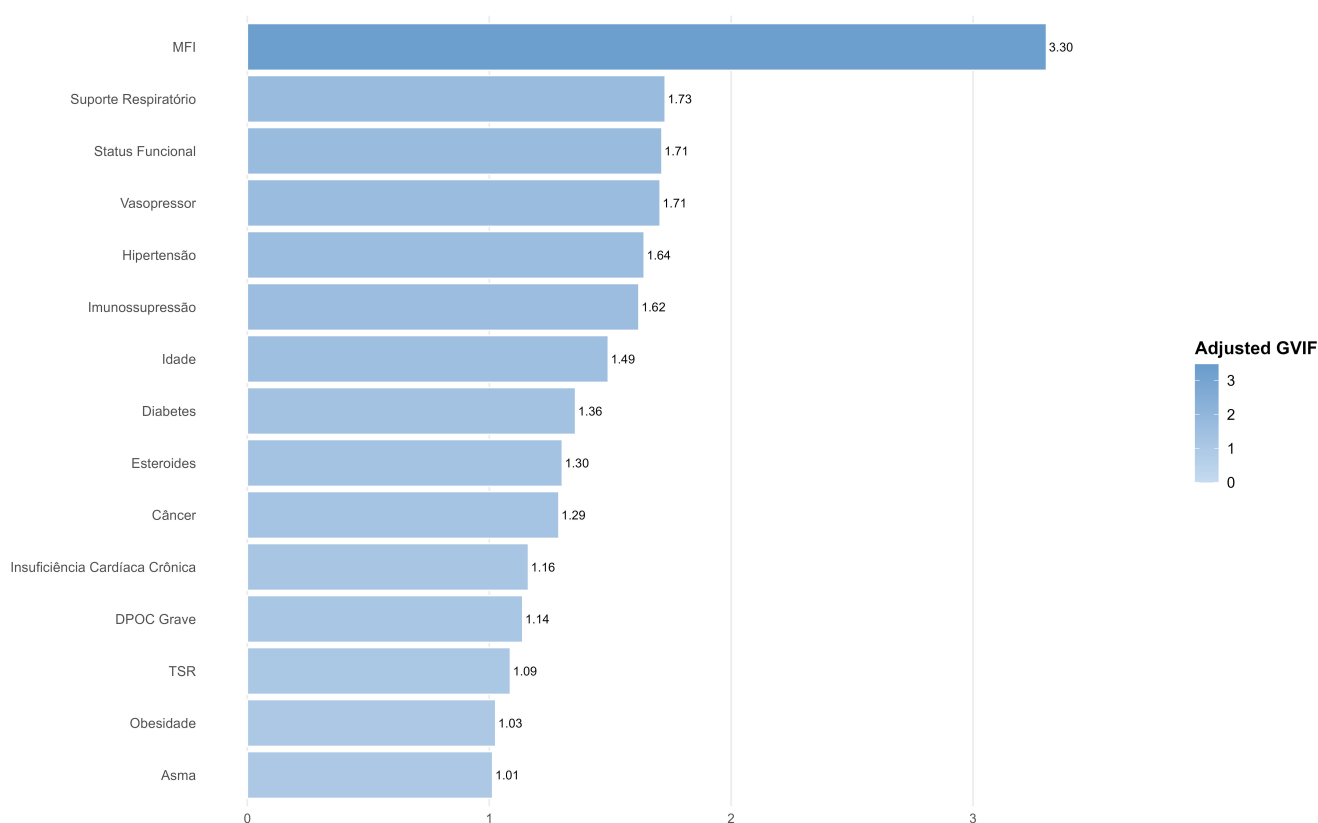


Figura 4.3: Valores de GVIF ajustados.

Com base na análise de colinearidade e na redundância conceitual, as variáveis MFI, Hipertensão e Imunossupressão foram removidas. A exclusão da Hipertensão e da Imunossupressão justifica-se pela captura de seus efeitos através das variáveis de Idade, Diabetes, Câncer e uso de Esteroides, simplificando o modelo final.

Portanto, o conjunto final de variáveis incluídas nos modelos multivariados foi composto por: Idade, Status Funcional, Diabetes, Obesidade, Esteroides, Asma, DPOC Grave, Insuficiência Cardíaca Crônica, Câncer, TSR, Vasopressores e Suporte Respiratório.

4.3 Análise de Sobrevida Exploratória (Kaplan-Meier)

Uma análise exploratória da sobrevivência foi realizada utilizando o estimador de Kaplan-Meier, com as curvas comparadas pelo teste de Log-rank. Esta etapa serviu para avaliar visualmente a separação em relação ao desfecho ao longo do tempo entre as categorias de uma mesma variável.

A análise das variáveis demográficas e de status (Figura 4.4) demonstrou associação estatisticamente significativa com o tempo até o óbito para Idade e Status Funcional (ambos com $p < 0,0001$), bem como Obesidade ($p = 0,011$). Entretanto, não foi observada diferença na sobrevivência para pacientes com Diabetes ($p = 0,44$).

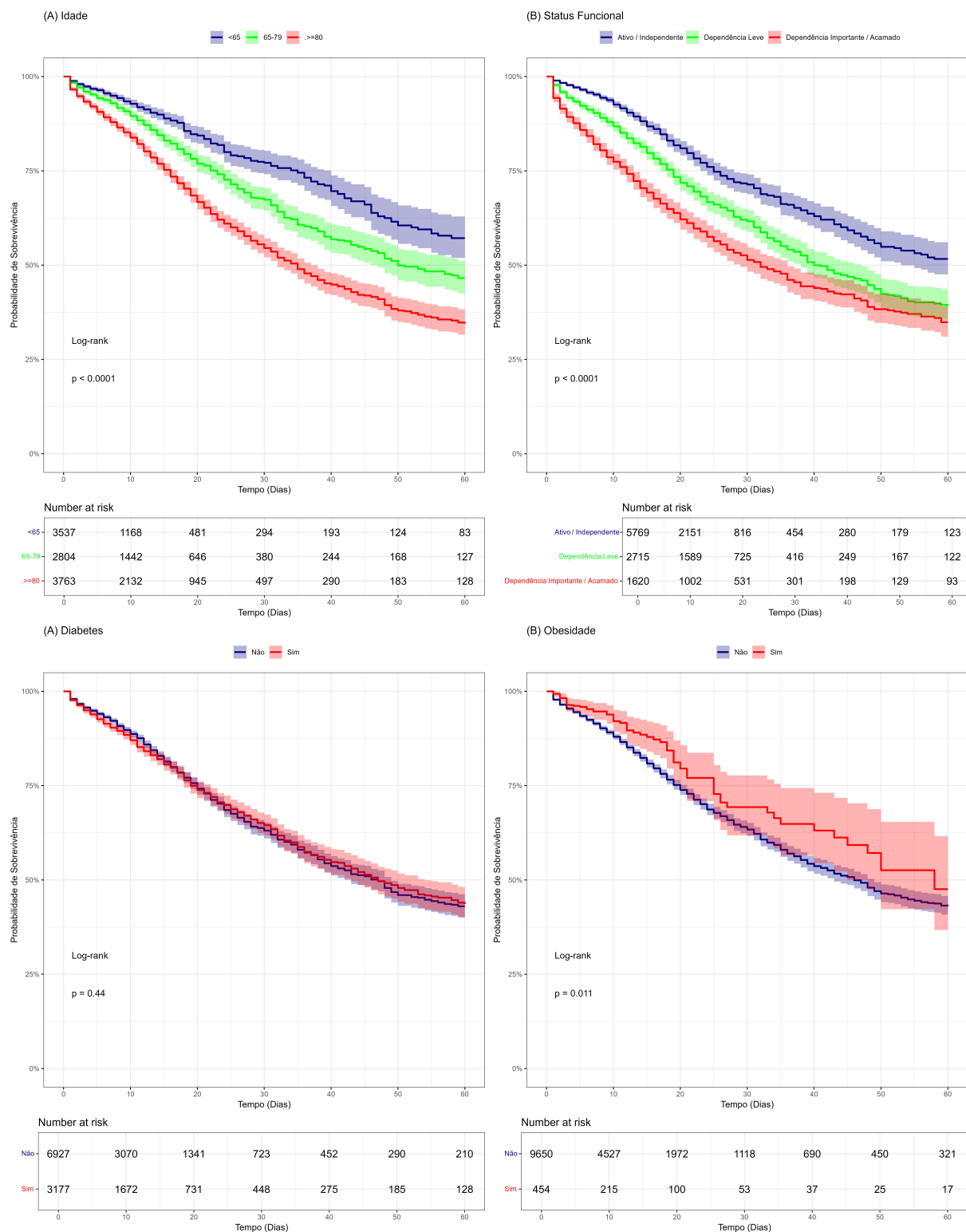


Figura 4.4: Curvas de Kaplan-Meier para: A: Idade. B: Status Funcional. C: Diabetes. D: Obesidade.

No que se refere às comorbidades pulmonares e cardíacas crônicas (Figura 4.5), observou-se forte associação com a mortalidade para Insuficiência Cardíaca Crônica e Asma (ambos $p < 0,0001$). Por outro lado, as curvas de pacientes com DPOC Grave ($p = 0,79$) e aqueles em uso de Esteroides ($p = 0,25$) não se diferenciaram estatisticamente, sugerindo que o efeito dessas condições pode ser absorvido pela gravidade aguda da PAC grave.

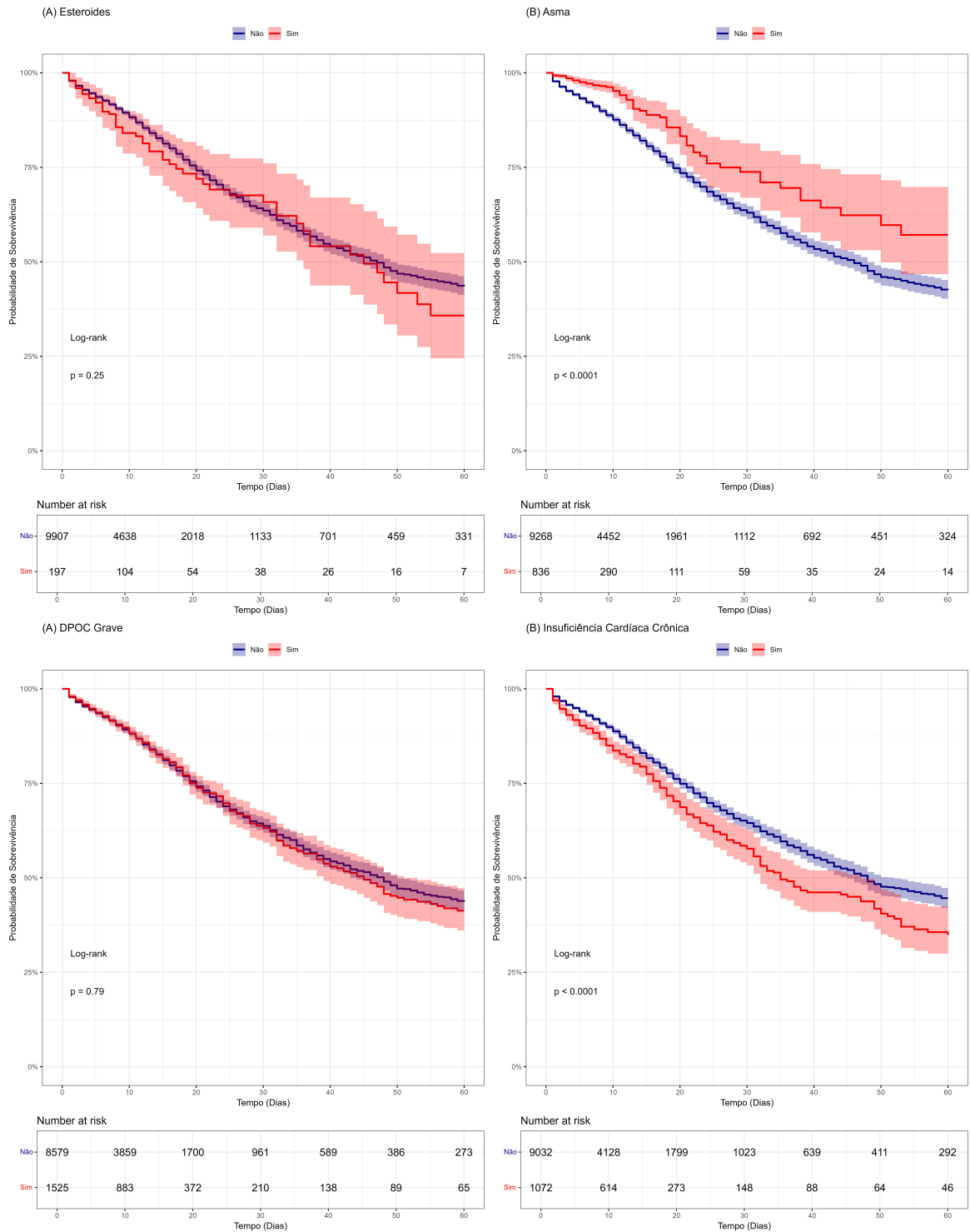


Figura 4.5: Curvas de Kaplan-Meier para: A: Uso de Esteroides. B: Asma. C: DPOC Grave. D: Insuficiência Cardíaca Crônica.

Por fim, as variáveis que representam uso de suportes e comorbidades graves (Figura 4.6) exibiram as maiores e mais significantes separações das curvas de sobrevivência. Houve associação altamente significativa para Câncer, TSR, Uso de Vasopressores e Suporte Respiratório (todos com $p < 0,0001$), indicando o papel central dessas variáveis como fatores prognósticos robustos.

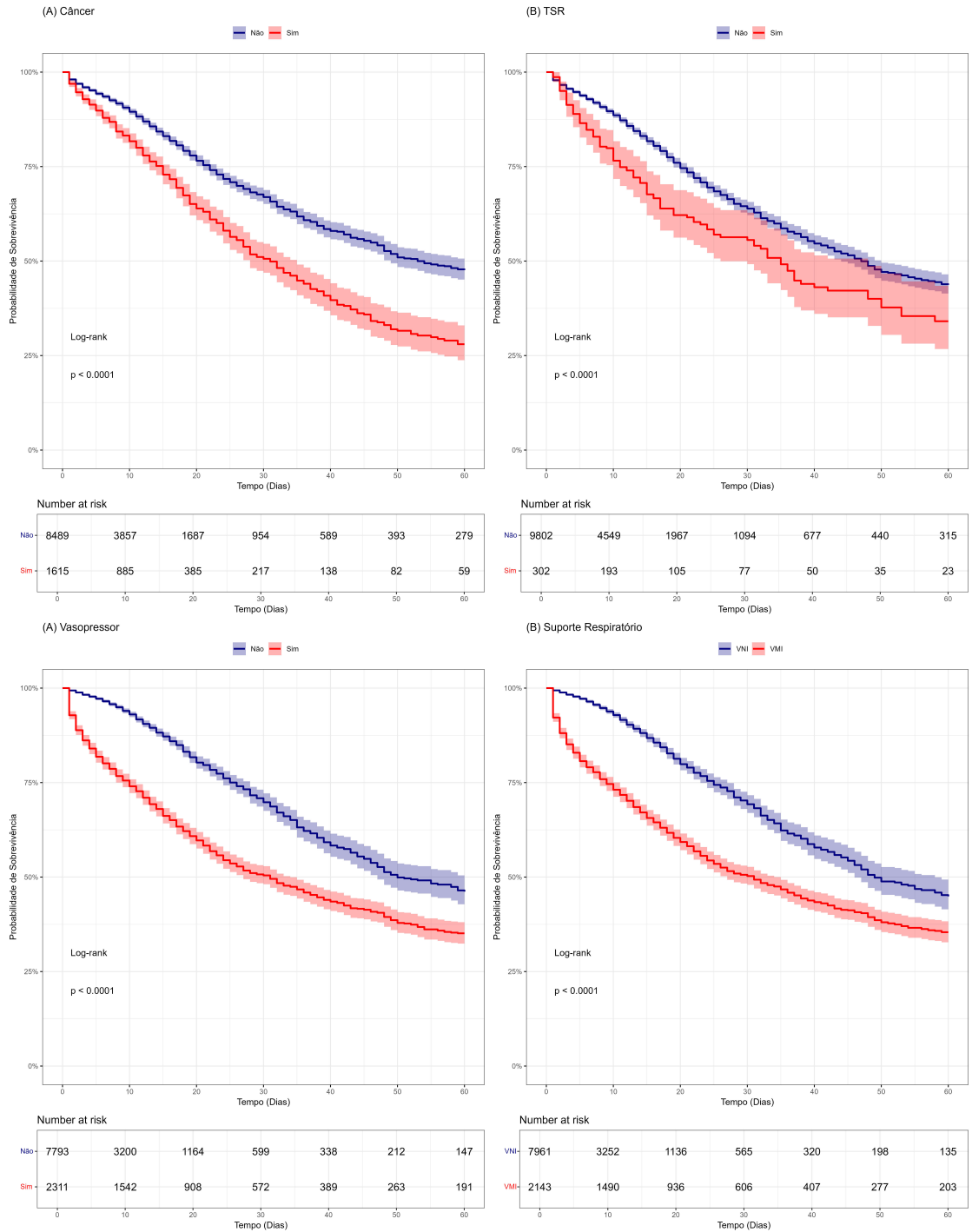


Figura 4.6: Curvas de Kaplan-Meier para: A: Câncer. B: TSR. C: Vasopressores. D: Suporte Respiratório.

4.4 Regressão Logística de Efeitos Mistos

Após a seleção de variáveis, foi ajustado um Modelo de Regressão Logística de Efeitos Mistos para avaliar os fatores associados à mortalidade hospitalar, incorporando o hospital como efeito aleatório. Os resultados completos do modelo são apresentados no Apêndice C. A Figura 4.7 ilustra os *Odds Ratios* (OR) ajustados para cada preditor.

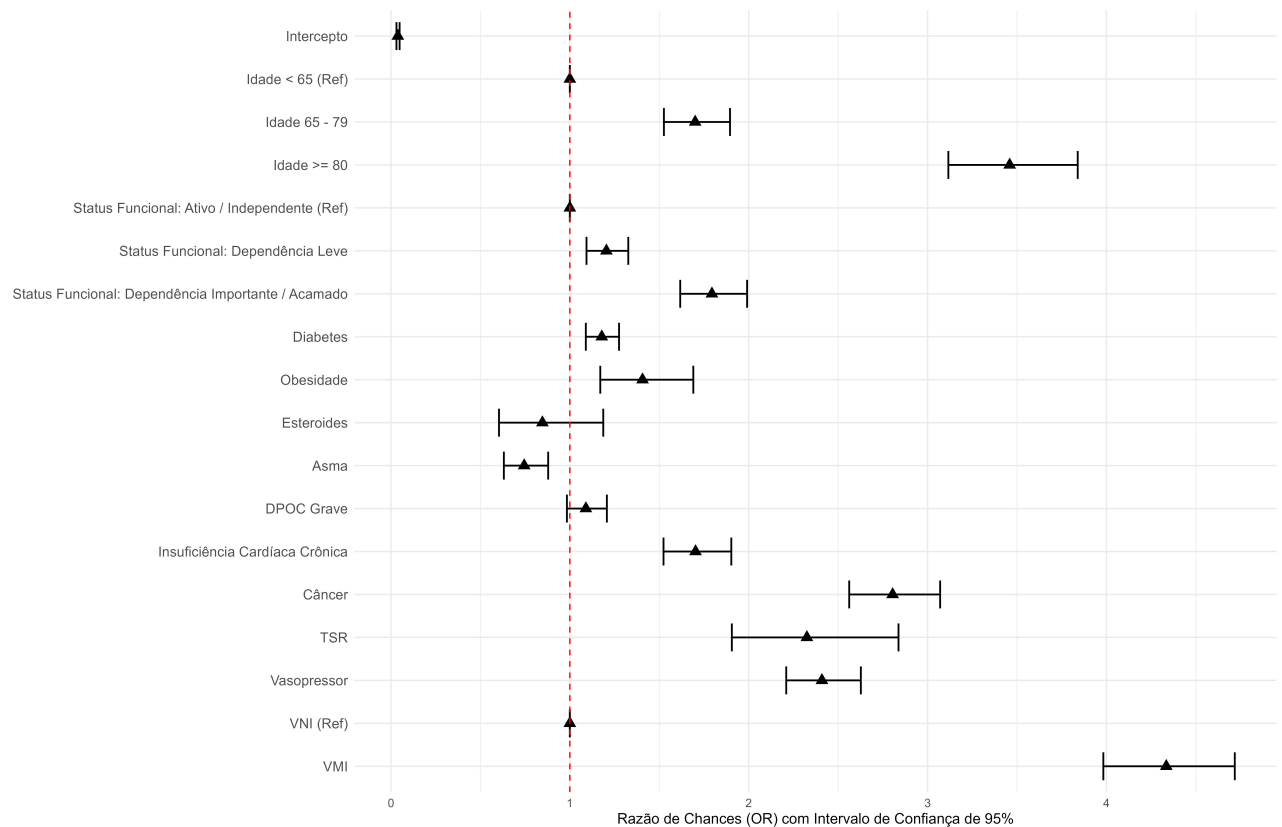


Figura 4.7: Forest plot dos *Odds Ratios* (OR) do modelo de efeitos mistos.

A análise confirmou que características intrínsecas do paciente exercem forte influência no prognóstico. A idade avançada permaneceu fortemente associada à mortalidade, com um gradiente de risco evidente (65-79 anos: OR = 1,70, IC 95% = 1,53 – 1,90; ≥ 80 anos: OR = 3,46, IC 95% = 3,12 – 3,84). O status funcional prévio também se consolidou como um preditor independente, onde pacientes com dependência importante ou acamados apresentaram chances de óbito 79% maiores em comparação aos independentes (OR = 1,79, IC 95% = 1,62 – 1,99).

Entre as comorbidades, o Câncer destacou-se com a maior força de associação (OR = 2,80, IC 95% = 2,56 – 3,07), seguido pela Insuficiência Cardíaca Crônica (OR = 1,70, IC 95% = 1,52 – 1,90) e Obesidade (OR = 1,41, IC 95% = 1,17 – 1,69). Curiosamente, a Asma apresentou um efeito protetor estatisticamente significativo neste modelo (OR = 0,74, IC 95% = 0,63 – 0,88), enquanto DPOC Grave e uso prévio de Esteroides não atingiram significância estatística ($p > 0,05$).

A gravidade aguda, refletida pela necessidade de terapias de suporte nas primeiras 24 horas, manteve-se determinante. A necessidade de Ventilação Mecânica Invasiva (VMI) logo na admissão foi o preditor individual mais forte de mortalidade em toda a coorte (OR = 4,33, IC 95% = 3,98 – 4,72). O uso precoce de Vasopressores (OR = 2,41, IC 95% = 2,21 – 2,63) e a necessidade de Terapia de Substituição Renal (OR = 2,33, IC 95% = 1,91 – 2,84) também conferiram risco elevado de mortalidade.

4.5 Modelo de Cox de Efeitos Mistos

Para avaliar os fatores de risco associados ao tempo até o óbito, ajustou-se um modelo de Riscos Proporcionais de Cox com efeitos mistos, considerando o hospital como efeito aleatório para corrigir a correlação intragrupo. Os resultados completos são detalhados no Apêndice D. A Figura 4.8 apresenta os *Hazard Ratios* (HR) ajustados para os preditores.

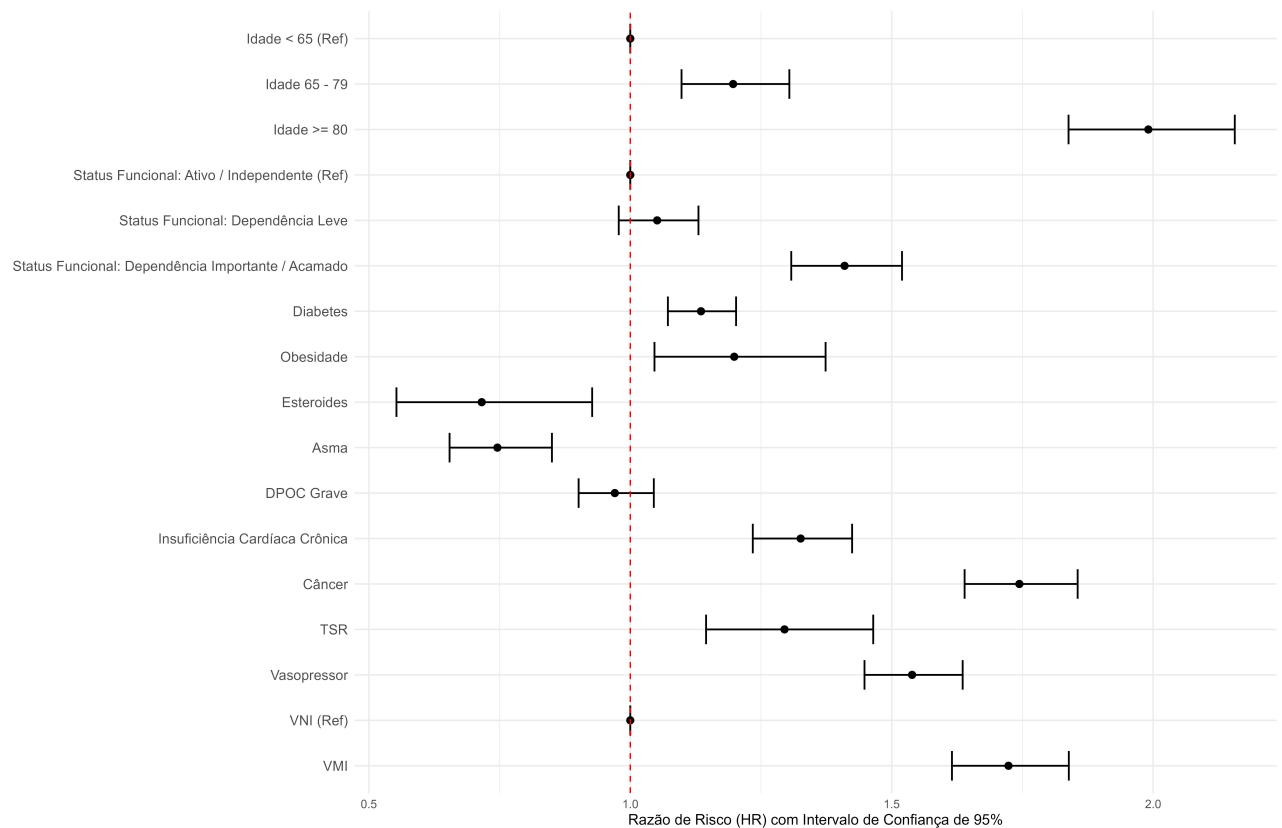


Figura 4.8: Forest plot dos *Hazard Ratios* (HR) do modelo de Cox.

De forma consonante com a análise logística, a idade avançada confirmou-se como um determinante robusto de menor sobrevivência, especialmente para o grupo com idade ≥ 80 anos (HR = 1,99, IC 95% = 1,84 – 2,16). Quanto ao status funcional, observou-se que a dependência leve não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação aos pacientes independentes ($p = 0,175$). No entanto, pacientes com dependência importante ou acamados

apresentaram um risco de óbito 41% maior ao longo do tempo (HR = 1,41, IC 95% = 1,31 – 1,52).

No perfil de comorbidades, o Câncer (HR = 1,74, IC 95% = 1,64 – 1,86) e a Insuficiência Cardíaca Crônica (HR = 1,33, IC 95% = 1,23 – 1,42) mantiveram-se como fatores de risco independentes. A Obesidade também se mostrou associada a um pior prognóstico temporal (HR = 1,20, IC 95% = 1,05 – 1,37). Diferentemente do modelo logístico, a análise de sobrevivência revelou um efeito protetor estatisticamente significativo para o uso prévio de Esteroides (HR = 0,72, IC 95% = 0,55 – 0,93; $p = 0,011$), comportando-se de forma similar à Asma (HR = 0,75, IC 95% = 0,65 – 0,85), que também se associou a uma menor taxa de risco instantâneo.

A necessidade de terapias de suporte nas primeiras 24 horas impactou significativamente a sobrevivência. O uso de Vasopressores (HR = 1,54, IC 95% = 1,45 – 1,64) e a TSR (HR = 1,29, IC 95% = 1,14 – 1,46) associaram-se a desfechos desfavoráveis. A necessidade de Ventilação Mecânica Invasiva (VMI) logo na admissão permaneceu como um forte preditor de mortalidade (HR = 1,72, IC 95% = 1,62 – 1,84), embora a magnitude do *Hazard Ratio* seja inferior ao *Odds Ratio* observado na regressão logística, refletindo as diferentes naturezas matemáticas dos modelos (risco instantâneo versus chance acumulada).

4.6 Avaliação de Performance dos Modelos

A qualidade do ajuste dos modelos finais foi avaliada quanto à discriminação e calibração, conforme descrito na metodologia.

4.6.1 Performance do Modelo Logístico

A performance do modelo de Regressão Logística de Efeitos Mistos apresentou excelente capacidade de discriminação, porém calibração inadequada.

A Figura 4.9 apresenta a Curva ROC do modelo. A Área Sob a Curva (AUC) foi de 0,833, indicando uma ótima capacidade do modelo em distinguir pacientes que foram a óbito daqueles que sobreviveram.

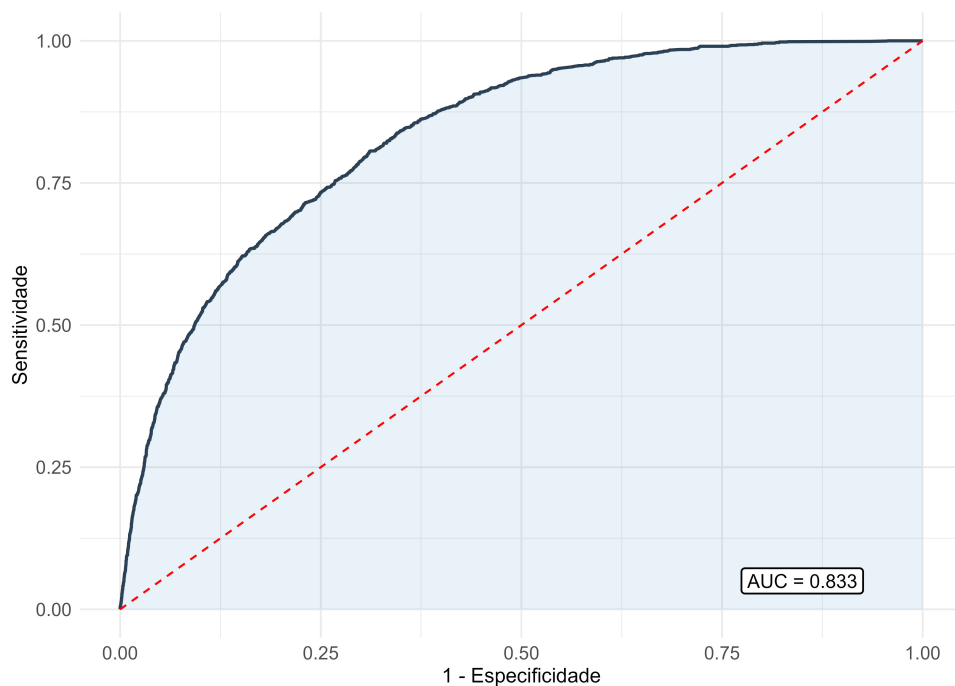


Figura 4.9: Curva ROC e AUC do modelo de regressão logística.

Entretanto, a análise de calibração (Figura 4.10) demonstrou um desvio estatisticamente significativo da calibração ideal ($p < 0,001$). O *Calibration Belt* indica que o modelo tende a superestimar o risco para pacientes com média e alta probabilidade de óbito. Conforme a faixa de confiança de 95% (cinza escuro), o desvio ocorre no intervalo de probabilidade prevista entre 0,45 e 0,98. Nessa região, a curva situa-se abaixo da linha bissetriz, indicando que as probabilidades previstas pelo modelo são sistematicamente maiores do que as taxas de mortalidade observadas.

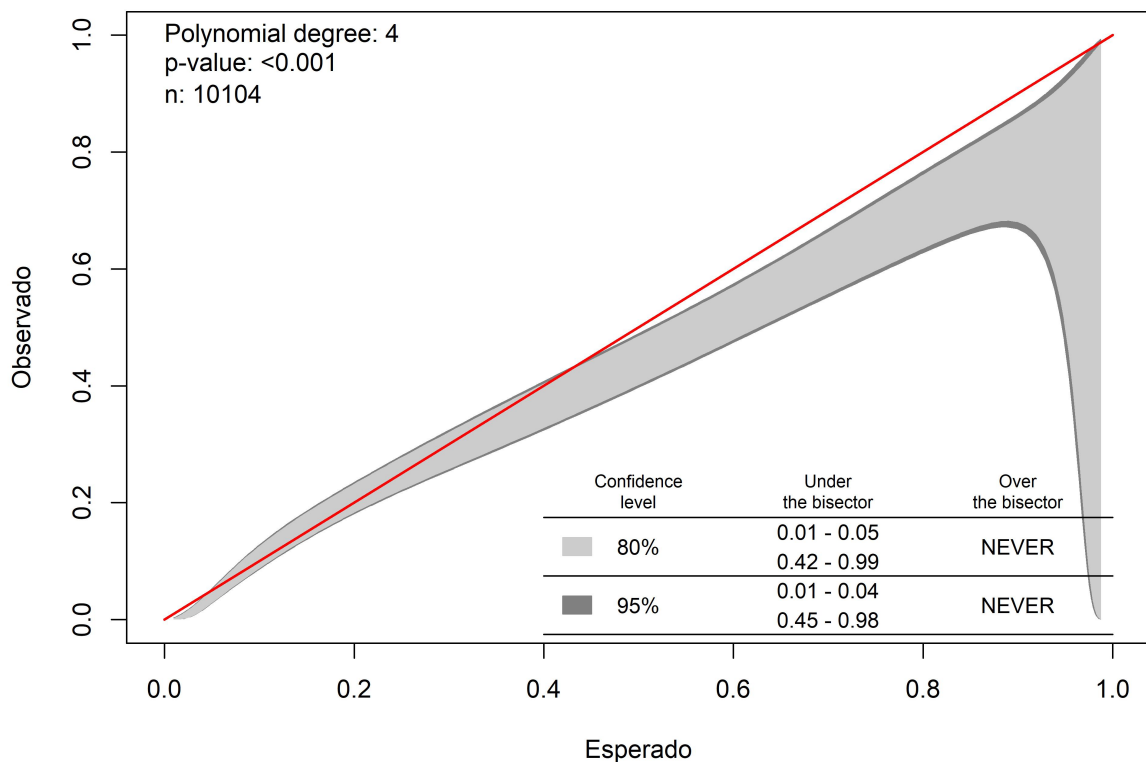


Figura 4.10: Calibration Belt do modelo de regressão logística.

4.6.2 Performance do Modelo de Cox

A performance discriminativa do modelo de Cox de efeitos mistos foi avaliada por duas métricas complementares.

A discriminação global do modelo, medida pelo *C-Index*, foi de 0,705, indicando uma capacidade de discriminação adequada para o contexto clínico.

Adicionalmente, a Figura 4.11 apresenta a performance do modelo ao longo do tempo, através do *Time-dependent AUC*. A análise considerou o valor truncado do tempo de internação em 60 dias. Observa-se que o desempenho discriminativo inicia-se elevado ($> 0,80$) nos primeiros dias, apresenta um leve declínio nas duas primeiras semanas (mantendo-se, contudo, próximo a 0,75), e exibe uma tendência de melhora progressiva para desfechos mais tardios, alcançando valores próximos a 0,90 ao final do período de observação.

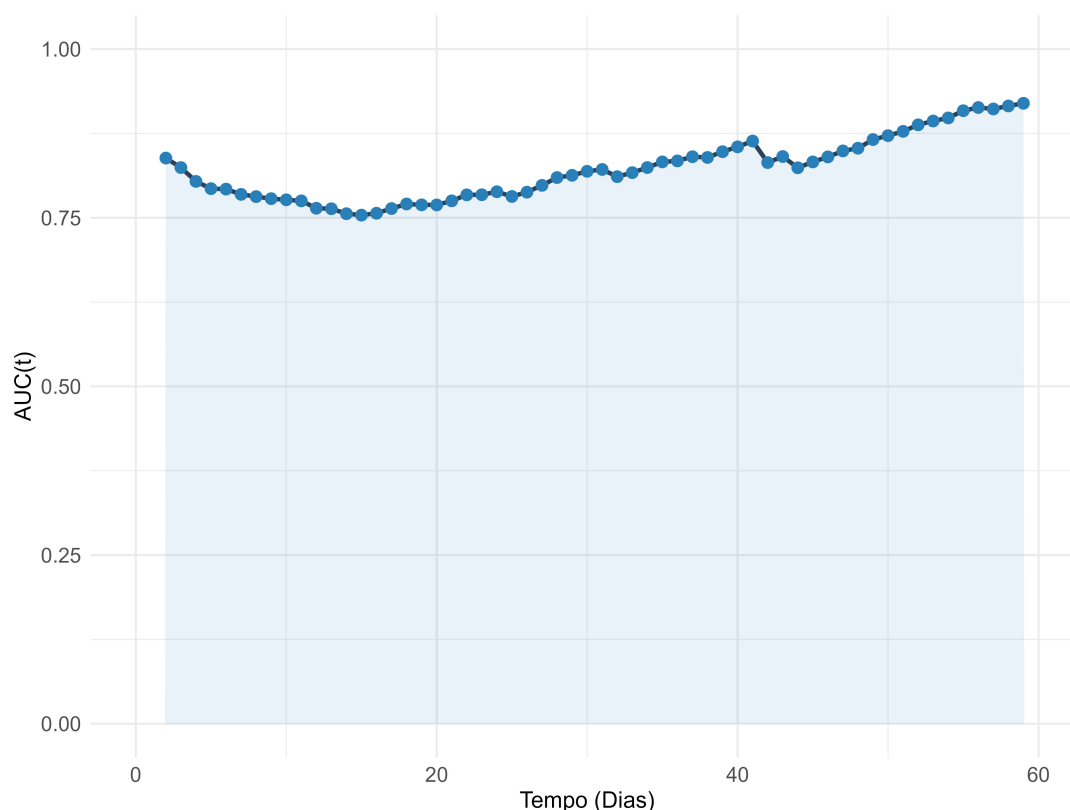


Figura 4.11: *Time-dependent AUC* do modelo de Cox.

4.7 Análise de Subgrupo: Pacientes em Ventilação Mecânica Invasiva

Foi conduzida uma análise de sensibilidade restrita ao subgrupo de 2.143 pacientes que necessitaram de Ventilação Mecânica Invasiva (VMI) nas primeiras 24 horas. As características desta coorte de alta gravidade (Tabela E.1 no Apêndice) evidenciam um cenário crítico: 80% necessitaram de vasopressores e a mortalidade hospitalar atingiu 50%, substancialmente superior aos 20% da coorte geral.

Os modelos multivariados (Logístico Misto e Cox Misto) foram reajustados para este cenário específico. Os resultados detalhados encontram-se no Apêndice E.

Na regressão logística, a Idade avançada (≥ 80 anos: OR = 3,18, IC 95% = 2,46 – 4,11), Câncer (OR = 1,98, IC 95% = 1,55 – 2,53) e uso de Vasopressores (OR = 1,98, IC 95% = 1,55 – 2,53) mantiveram-se como preditores robustos. Diferentemente da coorte geral, o uso prévio de Esteroides associou-se a um aumento na chance de óbito (OR = 2,19, IC 95% = 1,05 – 4,58).

Um achado desta análise foi o comportamento do Status Funcional. Tanto no modelo logístico ($p > 0,15$) quanto no modelo de Cox ($p > 0,40$), a condição funcional prévia (mesmo para pacientes acamados) perdeu sua significância estatística como preditor de mortalidade. Isso sugere que, diante da falência grave que exige VMI, o choque fisiológico se sobrepõe ao status basal do paciente na determinação do prognóstico imediato. Adicionalmente, no modelo de Cox, a Terapia de Substituição Renal também deixou de ser um preditor estatisticamente

significante ($p = 0,133$).

A avaliação de performance revelou uma redução na capacidade discriminativa dos modelos para este grupo mais homogêneo e grave. O modelo logístico apresentou uma AUC de 0,716 (Figura E.3) e o *Calibration Belt* (Figura E.4) demonstrou um ajuste razoável, com desvios menores em comparação ao modelo geral. Para o modelo de Cox, a discriminação global (*C-Index*) também foi razoável (0,632), e a AUC dependente do tempo (Figura E.5) estabilizou-se acima de 0,625 para os valores de t .

5. Discussão

Este estudo analisou uma coorte multicêntrica de 10.104 pacientes com Pneumonia Comunitária Grave (PAC grave) necessitando de suporte ventilatório em UTIs brasileiras. Tanto quanto se sabe, este é o maior estudo a avaliar o perfil clínico e os desfechos de pacientes com PAC grave em países de baixa e média renda (LMICs) utilizando modelagem de efeitos mistos para controlar a variação entre hospitais.

Os resultados confirmaram uma elevada mortalidade hospitalar (20% na coorte geral e 50% no subgrupo de ventilação mecânica invasiva). Os principais fatores de risco independentemente associados à mortalidade foram a idade avançada, o Status Funcional rebaixado, comorbidades graves como câncer e insuficiência cardíaca crônica, e a necessidade de suporte avançado precoce (VMI, TSR e vasopressores nas primeiras 24 horas).

5.1 Contexto e Comparação com a Literatura

Apesar da escassez de dados epidemiológicos sobre PAC grave em LMICs, os achados confirmam que a mortalidade permanece elevada. A taxa de mortalidade de 50% no subgrupo VMI é comparável a outros dados da América Latina, como a mortalidade de 52% por Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) nos últimos 20 anos (SANTA CRUZ *et al.*, 2024). Os achados deste estudo são, no entanto, consideravelmente mais altos que os 26,1% reportados em coortes de países de alta renda (HICs) (CILLONIZ *et al.*, 2018).

Mesmo considerando um provável aumento no acesso a leitos de UTI no Brasil após a pandemia de COVID-19 (um aumento de 31% foi relatado (KURTZ *et al.*, 2021)), a mortalidade em pacientes graves continua alta. Estes dados corroboram a tese da "dupla carga" em países de renda média (MICs): o perfil demográfico dos pacientes de UTI se assemelha cada vez mais ao de HICs (população idosa e comorbida), mas os desfechos clínicos permanecem piores (QUINTAIROS; ZAMPIERI; SALLUH, 2022).

Comparações diretas são complexas, mas a mortalidade no subgrupo VMI deste estudo (50%) foi inferior aos 65% reportados em uma coorte brasileira anterior focada em hospitais públicos (ESPINOZA *et al.*, 2019), o que pode ser explicado por diferenças no perfil da rede hospitalar (privada vs. pública). No entanto, os achados atuais estão alinhados com outros relatos de alta mortalidade por SDRA em MICs (GUPTA *et al.*, 2019; FIALKOW *et al.*, 2016), e persistem muito acima dos valores relatados em HICs.

5.2 Análise dos Fatores de Risco e Achados Principais

Os dados obtidos neste estudo corroboram as hipóteses inicialmente formuladas. Primeiramente, confirmou-se a disparidade nos desfechos clínicos em comparação a países de alta

renda. Em segundo lugar, a modelagem estatística validou a hipótese de que a idade avançada, comorbidades graves (câncer, insuficiência cardíaca) e o status funcional prévio atuam como preditores independentes de mortalidade. A terceira hipótese, referente ao impacto crítico do suporte orgânico, foi sustentada pela identificação da Ventilação Mecânica Invasiva e do uso de vasopressores como os determinantes mais fortes de óbito.

A robustez dessas associações foi reforçada pelo controle da heterogeneidade entre os centros. Fatores clássicos como idade avançada, câncer e insuficiência cardíaca confirmam achados de estudos prévios (XIE *et al.*, 2024).

Destaca-se o papel do Status Funcional. Na coorte geral, esta variável foi um preditor robusto e independente da mortalidade em ambos os modelos (OR 1,79; HR 1,41 para pacientes acamados). Este é um fator prognóstico crucial, já descrito na literatura (ZAMPIERI *et al.*, 2017), mas que frequentemente não é contabilizado em escores tradicionais de pneumonia como o PSI (FINE *et al.*, 1997).

Um achado notável emergiu na análise de subgrupo dos pacientes em VMI. Neste cenário de extrema gravidade, o Status Funcional perdeu sua significância estatística tanto no modelo logístico quanto no modelo de Cox. Isso sugere fortemente que, uma vez que o paciente atinge o nível crítico de falência orgânica (necessitando de VMI e, em 80% dos casos, vasopressores), o choque fisiológico agudo se sobrepõe ao status funcional crônico como o principal determinante do prognóstico imediato.

Adicionalmente, a definição restrita das variáveis de suporte às primeiras 24 horas permitiu identificar que a necessidade precoce de intervenções agressivas (Vasopressores e TSR) é um marcador decisivo de mortalidade, mitigando o viés de imortalidade que ocorreria ao considerar tratamentos tardios.

5.3 Limitações do Estudo

O presente estudo possui pontos fortes, notavelmente o tamanho da amostra (N=10.104), o desenho multicêntrico abrangendo diversas regiões do Brasil e o uso de métodos estatísticos avançados para lidar com a estrutura hierárquica dos dados.

Contudo, algumas limitações devem ser consideradas. Primeiramente, os dados são provenientes de uma grande rede de hospitais privados, e embora representem uma parcela significativa dos leitos de UTI do país, podem não refletir o panorama completo da epidemiologia da PAC grave no Brasil, especialmente em relação ao sistema público.

Finalmente, por ser um estudo observacional retrospectivo, está sujeito a vieses de confusão não mensurados. O banco de dados também não possuía informações detalhadas sobre a etiologia (microbiologia) ou dados sobre diretivas de fim de vida, fatores que certamente influenciam os desfechos, especialmente em uma população idosa e frágil.

6. Conclusão

Este trabalho realizou uma análise de coorte retrospectiva multicêntrica envolvendo 10.104 pacientes com PAC grave em UTIs brasileiras, com o objetivo de identificar os fatores de risco associados à mortalidade hospitalar e ao tempo até o óbito. A utilização de modelos de Regressão Logística e de Cox com efeitos mistos permitiu controlar a variabilidade entre os diferentes hospitais, conferindo maior robustez às estimativas.

Os resultados indicaram que a mortalidade por PAC grave permanece elevada no contexto nacional, com taxas de 20% na coorte geral e 50% no subgrupo de pacientes que necessitaram de ventilação mecânica invasiva (VMI), valores persistentemente superiores aos observados em países de alta renda. Entre os preditores independentes mais fortes de mortalidade identificados, destacaram-se a necessidade de VMI nas primeiras 24 horas (OR = 4,33; HR = 1,72), idade maior ou igual a 80 anos (OR = 3,46; HR = 1,99), câncer (OR = 2,80; HR = 1,74), uso de vasopressores nas primeiras 24 horas (OR = 2,41; HR = 1,54) e terapia de substituição renal nas primeiras 24 horas (OR = 2,33; HR = 1,29).

Um achado clínico relevante foi o comportamento do Status Funcional prévio. Embora tenha se mostrado um fator prognóstico robusto na coorte geral, sua significância estatística desapareceu nas análises do subgrupo de pacientes em VMI. Isso sugere que, em cenários de extrema gravidade aguda e falência orgânica precoce, o "choque" fisiológico tende a se sobrepor à condição funcional basal na determinação do desfecho imediato.

Os achados deste estudo contribuem para a literatura sobre PAC grave em países de baixa e média renda ao evidenciar a coexistência de uma transição demográfica avançada (população idosa e com comorbidades) acompanhada de resultados clínicos ainda desfavoráveis. Essa dupla carga impõe desafios singulares ao sistema de saúde brasileiro. Os resultados reforçam a necessidade de protocolos de reconhecimento e suporte precoce, visto que a necessidade de intervenções agressivas logo nas primeiras 24 horas demonstrou ser o marcador mais crítico de mortalidade.

Como perspectiva para trabalhos futuros, destaca-se a importância de aprofundar a investigação sobre processos de cuidado e sobre desfechos de longo prazo e qualidade de vida pós-alta, dimensões ainda pouco exploradas em sobreviventes de PAC grave. A criação de um conjunto mínimo de dados específico para esta patologia, aproveitando a estrutura já existente de registros de UTI, representa uma oportunidade concreta para viabilizar estudos prospectivos e ensaios clínicos multicêntricos, visando aprimorar as estratégias assistenciais para essa população de alta complexidade.

Bibliografia

- AGRESTI, Alan. Foundations of Linear and Generalized Linear Models. Hoboken: John Wiley & Sons, 2015.
- BENDER RG, Sirota SB, Swetschinski LR, *et al.* Global, regional, and national incidence and mortality burden of non-COVID-19 lower respiratory infections and aetiologies, 1990–2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Infect Dis* 2024;24:974–1002.
- CILLONIZ, Catia *et al.* Acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients with community-acquired pneumonia. *European Respiratory Journal*, v. 51, n. 3, 2018.
- COX, D. R. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society Series B: Statistical Methodology*, v. 34, n. 2, 1972.
- DAVID, F. N.; CRAMER, H. Mathematical Methods of Statistics. *Biometrika*, v. 34, n. 3/4, 1947.
- ESPINOZA, Rodolfo *et al.* Factors associated with mortality in severe community-acquired pneumonia: A multicenter cohort study. *Journal of Critical Care*, v. 50, 2019.
- FARHAT, Joseph S. *et al.* Are the frail destined to fail? Frailty index as predictor of surgical morbidity and mortality in the elderly. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, v. 72, n. 6, 2012.
- FAWCETT, Tom. An introduction to ROC analysis. *Pattern Recognition Letters*, v. 27, n. 8, 2006.
- FIALKOW, Léa *et al.* Mechanical ventilation in patients in the intensive care unit of a general university hospital in southern Brazil: An epidemiological study. *Clinics*, v. 71, n. 3, 2016.
- FINE, M. J. *et al.* A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *Pneumologie*, v. 51, n. 8, 1997.
- FOX, John; MONETTE, Georges. Generalized collinearity diagnostics. *Journal of the American Statistical Association*, v. 87, n. 417, 1992.
- GUPTA, Ena *et al.* Risk factors for the development of acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated adults in Peru: A multicenter observational study. *Critical Care*, v. 23, n. 1, 2019.

- HARRELL, Frank E.; LEE, Kerry L.; MARK, Daniel B. Multivariable prognostic models: Issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Statistics in Medicine*, v. 15, n. 4, 1996.
- HEAGERTY, Patrick J.; LUMLEY, Thomas; PEPE, Margaret S. Time-dependent ROC curves for censored survival data and a diagnostic marker. *Biometrics*, v. 56, n. 2, 2000.
- HOSMER, David W.; LEMESHOW, Stanley; STURDIVANT, Rodney X. *Applied Logistic Regression: Third Edition*. 2013.
- KAPLAN, E. L.; MEIER, Paul. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*, v. 53, n. 282, 1958.
- KURTZ, Pedro *et al.* Evolving changes in mortality of 13,301 critically ill adult patients with COVID-19 over 8 months. *Intensive Care Medicine*, v. 47, n. 5, 2021.
- MANTEL, N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer chemotherapy reports. Part 1*, v. 50, n. 3, 1966.
- MORENO, Rui P. *et al.* 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 Medicine*, v. 31, n. 10, 2005.
- NAKATANI, Hiroki. Ageing and shrinking population: The looming demographic challenges of super-aged and super-low fertility society starting from Asia. *Global Health and Medicine*. 2023.
- NATTINO, Giovanni *et al.* Assessing the calibration of dichotomous outcome models with the calibration belt. *Stata Journal*, v. 17, n. 4, 2017.
- NEEMAN, Teresa. Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating by Ewout W. Steyerberg. *International Statistical Review*, v. 77, n. 2, 2009.
- NIEDERMAN, Michael S.; TORRES, Antoni. Severe community-acquired pneumonia. *European Respiratory Review*, v. 31, n. 166, 2022.
- OKEN, Martin M *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology*, v. 5, n. 6, 1982.
- PERES, Igor Tona *et al.* Data-driven methodology to predict the ICU length of stay: A multicentre study of 99,492 admissions in 109 Brazilian units. *Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine*, v. 41, n. 6, 2022.

- QUINTAIROS, Amanda; ZAMPIERI, Fernando G.; SALLUH, Jorge IF. Improving the quality of intensive care in middle-income countries. *The Lancet Global Health*. 2022.
- RAY, W. D.; COLLETT, D. Modelling Survival Data in Medical Research. *Journal of the Royal Statistical Society. Series A (Statistics in Society)*, v. 158, n. 1, 1995.
- R CORE TEAM. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. 2019.
- RITCHIE, Hannah *et al.* Our world in data.
- RUDD KE, Johnson SC, Agesa KM, *et al.* Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet* 2020;395:200–11.
- SALLUH, Jorge I.F. *et al.* National ICU Registries as Enablers of Clinical Research and Quality Improvement. *Critical Care Medicine*. 2024.
- SALLUH, Jorge I.F.; KAWANO-DOURADO, Leticia. Implementing the severe community-acquired pneumonia guidelines in low- and middle-income countries. *Intensive Care Medicine*, v. 49, n. 11, 2023.
- SALLUH, Jorge I.F.; Póvoa P, Beane A, *et al.* Challenges for a broad international implementation of the current severe community-acquired pneumonia guidelines. *Intensive Care Med* 2024;50:526–38.
- SANTA CRUZ R, Matesa A, Gómez A, Nadur J, Pagano F, Prieto D, *et al.* Mortality Due to Acute Respiratory Distress Syndrome in Latin America. *Crit Care Med* 2024;52:1275–84.
- SHMUELI, Galit. To explain or to predict? *Statistical Science*, v. 25, n. 3, 2010.
- SOARES M, Borges LP, Bastos LDSL, Zampieri FG, Miranda GA, Kurtz P, *et al.* Update on the Epimed Monitor Adult ICU Database: 15 years of its use in national registries, quality improvement initiatives and clinical research. *Crit Care Sci* 2024;36:e20240150en.
- SOARES M, Salluh JIF, Zampieri FG, Bozza FA, Kurtz PMP. A decade of the ORCHESTRA study: organizational characteristics, patient outcomes, performance and efficiency in critical care. *Crit Care Sci* 2024;36:e20240118en.
- STOLTZFUS, Jill C. Logistic regression: A brief primer. *Academic Emergency Medicine*, v. 18, n. 10, 2011.
- THERNEAU TERRY. A Package for Survival Analysis in R. R package version 3.5-0, 2023.

- THERNEAU, Terry M. coxme: Mixed Effects Cox Models. R package version 2.2-16. Cran, 2020.
- THERNEAU, Terry M; GRAMBSCH, Patricia M. The Cox Model BT - Modeling Survival Data: Extending the Cox Model. Statistics for Biology and Health. 2000.
- VINCENT, J. L. *et al.* The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Medicine, v. 22, n. 7, 1996.
- VITTINGHOFF E; GLIDDEN DV; SHIBOSKI SC; McCULLOCH CE. *Regression Methods in Biostatistics: Linear, Logistic, Survival, and Repeated Measures Models*. 2nd ed. Springer, 2012.
- WHO. Global Health Estimates (GHE). WHO website. 2012.
- XIE K, Guan S, Kong X, Ji W, Du C, Jia M, *et al.* Predictors of mortality in severe pneumonia patients: a systematic review and meta-analysis. Syst Rev 2024;13:210.
- ZAMPIERI, Fernando G. *et al.* The effects of performance status one week before hospital admission on the outcomes of critically ill patients. Intensive Care Medicine, v. 43, n. 1, 2017.
- ZAMPIERI, Fernando Godinho *et al.* The Epimed Monitor ICU Database®: A cloud-based national registry for adult intensive care unit patients in Brazil. Revista Brasileira de Terapia Intensiva, v. 29, n. 4, 2017.

Apêndice A. Tabela Descritiva da Coorte

Esta tabela detalha as características demográficas, clínicas, uso de recursos e desfechos para a coorte completa de 10.104 pacientes.

Tabela A.1: Características demográficas, clínicas e desfechos da coorte

Variáveis	Estatísticas
Características	
Gênero (Feminino)	5,440 (54%)
Idade (Anos)	74 [55, 85]
MFI	-
Não Frágil	2,118 (21%)
Pré-Fragil	4,329 (43%)
Frágil	3,657 (36%)
Origem da admissão	-
Emergência	8,732 (86%)
Outros	1,372 (14%)
Status Funcional	-
Ativo / Independente	5,769 (57%)
Dependência Leve	2,715 (27%)
Dependência Importante / Acamado	1,620 (16%)
Comorbidades	
Hipertensão	5,759 (57%)
Diabetes	3,177 (31%)
Obesidade	454 (4.5%)
Imunossupressão	847 (8.4%)
Esteroides	197 (1.9%)
DPOC Grave	1,525 (15%)
Asma	836 (8.3%)
Tabagismo	717 (7.1%)
Insuficiência Cardíaca Crônica	1,072 (11%)
Câncer	1,615 (16%)
Scores de Severidade	
SAPS 3	55 [47, 65]
SOFA	2 [0, 5]
Uso de recursos nas primeiras 24h	

Variáveis	Estatísticas
Terapia de substituição renal	302 (3.0%)
Vasopressor	2,311 (23%)
Suporte Respiratório nas primeiras 24h	
VNI	7,961 (79%)
VMI	2,143 (21%)
Desfechos	
Tempo de permanência na UTI	5 [3, 10]
Tempo de permanência no hospital	9 [5, 17]
Mortalidade na UTI	1,583 (16%)
Mortalidade Hospitalar	1,972 (20%)

Apêndice B. Resultados da Análise Univariada

Esta tabela apresenta os resultados da regressão logística univariada para cada variável preditora em relação ao desfecho de mortalidade hospitalar.

Tabela B.1: Análise Univariada dos Fatores Associados à Mortalidade Hospitalar

Variáveis	OR	IC 95%	p-valor
Características			
Gênero	-	-	0.11
Feminino (Ref)	1.00	-	-
Masculino	1.08	0.98, 1.20	-
Idade	-	-	<0.001
<65 (Ref)	1.00	-	-
65–79	2.29	1.97, 2.65	-
≥ 80	4.11	3.60, 4.70	-
MFI	-	-	<0.001
Não Frágil (Ref)	1.00	-	-
Pré-Frágil	3.96	3.25, 4.87	-
Frágil	6.81	5.60, 8.35	-
Origem da admissão	-	-	<0.001
Emergência (Ref)	1.00	-	-
Transferência Interna	1.31	1.08, 1.58	-
Centro cirúrgico / Outros	1.83	1.55, 2.17	-
Status Funcional	-	-	<0.001
Ativo / Independente (Ref)	1.00	-	-
Dependência Leve	2.88	2.56, 3.25	-
Dependência Importante / Acamado	5.42	4.76, 6.17	-
Comorbidades			
Hipertensão	1.54	1.39, 1.70	<0.001
Diabetes	1.25	1.13, 1.39	<0.001
Obesidade	0.72	0.55, 0.93	0.01
Imunossupressão	2.00	1.71, 2.33	<0.001
Esteroides	1.61	1.17, 2.20	0.004
Asma	0.35	0.27, 0.44	<0.001
Tabagismo	1.00	0.82, 1.21	>0.9
DPOC Grave	1.28	1.12, 1.46	<0.001

Variáveis	OR	IC 95%	p-valor
Insuficiência Cardíaca Crônica	1.79	1.55, 2.06	<0.001
Câncer	2.43	2.16, 2.73	<0.001
Scores de Severidade			
SAPS 3	1.08	1.08, 1.09	<0.001
SOFA	1.30	1.28, 1.32	<0.001
Uso de recursos na UTI nas primeiras 24h			
Terapia de substituição renal	3.17	2.51, 4.01	<0.001
Vasopressor	6.89	6.19, 7.67	<0.001
Suporte Respiratório nas primeiras 24h			<0.001
VNI (Ref)	1.00	-	-
VMI	7.73	6.93, 8.63	-

Apêndice C. Resultados Detalhados da Regressão Logística

Esta tabela apresenta os resultados completos do modelo de regressão logística multivariada para o desfecho de mortalidade hospitalar.

Tabela C.1: Modelo de Regressão Logística Multivariada

Variáveis	Odds Ratio (IC 95%)	p-valor
Intercepto	0.04 (0.03 - 0.05)	<0.001
Idade < 65 (Ref)	1.00 (1.00 - 1.00)	-
Idade 65–79	1.70 (1.53 - 1.90)	<0.001
Idade ≥ 80	3.46 (3.12 - 3.84)	<0.001
Status Funcional: Ativo / Independente (Ref)	1.00 (1.00 - 1.00)	-
Status Funcional: Dependência Leve	1.20 (1.09 - 1.33)	<0.001
Status Funcional: Dependência Importante / Acamado	1.79 (1.62 - 1.99)	<0.001
Diabetes	1.18 (1.09 - 1.28)	<0.001
Obesidade	1.41 (1.17 - 1.69)	<0.001
Esteroides	0.85 (0.6 - 1.19)	0.334
Asma	0.74 (0.63 - 0.88)	<0.001
DPOC Grave	1.09 (0.98 - 1.21)	0.1
Insuficiência Cardíaca Crônica	1.70 (1.52 - 1.90)	<0.001
Câncer	2.80 (2.56 - 3.07)	<0.001
Terapia de substituição renal	2.33 (1.91 - 2.84)	<0.001
Vasopressor	2.41 (2.21 - 2.63)	<0.001
VNI (Ref)	1.00 (1.00 - 1.00)	-
VMI	4.33 (3.98 - 4.72)	<0.001

Apêndice D. Resultados Detalhados do Modelo de Cox-ME

Esta tabela apresenta os resultados completos do modelo de Cox de efeitos mistos multivariado.

Tabela D.1: Modelo de Cox de Efeitos Mistos

Variáveis	Hazard Ratio (IC 95%)	p-valor
Idade < 65 (Ref)	1.00 (1.00 - 1.00)	-
Idade 65–79	1.20 (1.1 - 1.3)	0.001
Idade ≥ 80	1.99 (1.84 - 2.16)	<0.001
Status Funcional: Ativo / Independente (Ref)	1.00 (1.00 - 1.00)	-
Status Funcional: Dependência Leve	1.05 (0.98 - 1.13)	0.175
Status Funcional: Dependência Importante / Acamado	1.41 (1.31 - 1.52)	<0.001
Diabetes	1.14 (1.07 - 1.20)	<0.001
Obesidade	1.20 (1.05 - 1.37)	0.009
Esteroides	0.72 (0.55 - 0.93)	0.011
Asma	0.75 (0.65 - 0.85)	<0.001
DPOC Grave	0.97 (0.9 - 1.04)	0.427
Insuficiência Cardíaca Crônica	1.33 (1.23 - 1.42)	<0.001
Câncer	1.74 (1.64 - 1.86)	<0.001
Terapia de substituição renal	1.29 (1.14 - 1.46)	<0.001
Vasopressor	1.54 (1.45 - 1.64)	<0.001
VNI (Ref)	1.00 (1.00 - 1.00)	-
VMI	1.72 (1.62 - 1.84)	<0.001

Apêndice E. Resultados Detalhados da Análise de Subgrupo (VMI)

Neste apêndice, são apresentados os resultados completos da análise multivariada restrita aos 2.143 pacientes que receberam Ventilação Mecânica Invasiva (VMI) como suporte ventilatório inicial, desde a tabela descritiva com as características do subgrupo até a performance dos modelos.

E.1 Tabela Descritiva do Subgrupo VMI

Tabela E.1: Características demográficas, clínicas e desfechos do Subgrupo VMI

Variáveis	Estatísticas
Características	
Sexo (Feminino)	1,024 (48%)
Idade (Anos)	76 [61, 85]
MFI	-
Não Frágil	235 (11%)
Pré-Frágil	932 (43%)
Frágil	976 (46%)
Origem da admissão	-
Emergência	1,605 (75%)
Outros	538 (25%)
Status Funcional	-
Ativo / Independente	823 (38%)
Dependência Leve	658 (31%)
Dependência Importante / Acamado	662 (31%)
Comorbidades	
Hipertensão	1,281 (60%)
Diabetes	738 (34%)
Obesidade	85 (4.0%)
Imunossupressão	202 (9.4%)
Esteroides	49 (2.3%)
DPOC Grave	325 (15%)
Asma	98 (4.6%)
Tabagismo	170 (7.9%)
Insuficiência Cardíaca Crônica	249 (12%)

Variáveis	Estatísticas
Câncer	378 (18%)
Scores de Severidade	
SAPS 3	73 [61, 84]
SOFA	8 [5, 11]
Uso de recursos na UTI nas primeiras 24h	
Terapia de substituição renal	171 (8.0%)
Vasopressores	1,725 (80%)
Suporte Respiratório nas primeiras 24h	
VNI	0 (0%)
VMI	2,143 (100%)
Desfechos	
Tempo de permanência na UTI	12 [5, 21]
Tempo de permanência no hospital	17 [7, 32]
Mortalidade na UTI	956 (45%)
Mortalidade Hospitalar	1,067 (50%)

E.2 Modelo Logístico (Subgrupo VMI)

Tabela E.2: Modelo de Regressão Logística Multivariada (Subgrupo VMI)

Variáveis	Odds Ratio (IC 95%)	p-valor
Intercepto	0.22 (0.16 - 0.31)	<0.001
Idade < 65 (Ref)	1.00 (1.00 - 1.00)	-
Idade 65–79	1.86 (1.43 - 2.40)	<0.001
Idade ≥ 80	3.18 (2.46 - 4.11)	<0.001
Status Funcional: Ativo / Independente (Ref)	1.00 (1.00 - 1.00)	-
Status Funcional: Dependência Leve	1.18 (0.92 - 1.50)	0.195
Status Funcional: Dependência Importante / Acamado	1.19 (0.94 - 1.52)	0.156
Diabetes	0.97 (0.80 - 1.18)	0.775
Obesidade	0.96 (0.60 - 1.54)	0.860
Esteroides	2.19 (1.05 - 4.58)	0.037
Asma	0.79 (0.5 - 1.25)	0.315
DPOC Grave	0.96 (0.74 - 1.25)	0.764
Insuficiência Cardíaca Crônica	1.67 (1.24 - 2.25)	<0.001
Câncer	1.98 (1.55 - 2.53)	<0.001
Terapia de substituição renal	1.59 (1.12 - 2.27)	0.009
Vasopressor	1.98 (1.55 - 2.53)	<0.001

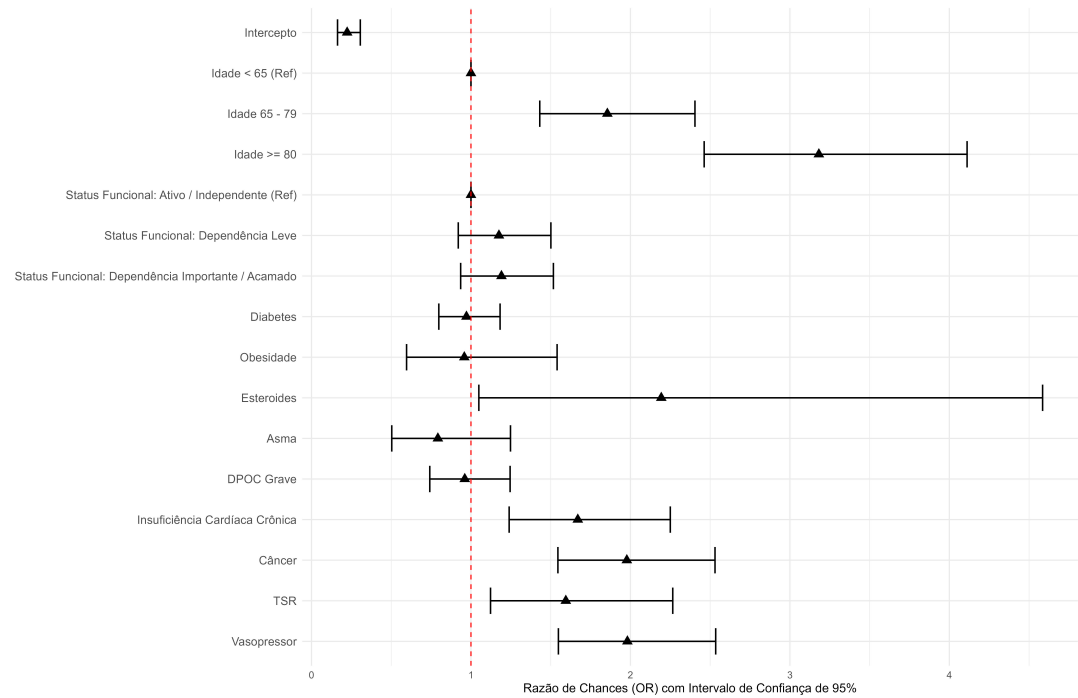


Figura E.1: Forest Plot dos OR (Subgrupo VMI).

E.3 Modelo de Cox de Efeitos Mistos (Subgrupo VMI)

Tabela E.3: Modelo de Cox de Efeitos Mistos (Subgrupo VMI)

Variáveis	Hazard Ratio (IC 95%)	p-valor
Idade < 65 (Ref)	1.00 (1.00 - 1.00)	-
Idade 65–79	1.36 (1.12 - 1.64)	0.002
Idade ≥ 80	1.87 (1.57 - 2.24)	<0.001
Status Funcional: Ativo / Independente (Ref)	1.00 (1.00 - 1.00)	-
Status Funcional: Dependência Leve	1.05 (0.89 - 1.24)	0.563
Status Funcional: Dependência Importante / Acamado	1.06 (0.9 - 1.24)	0.485
Diabetes	0.98 (0.86 - 1.12)	0.795
Obesidade	0.94 (0.67 - 1.32)	0.705
Esteroides	1.31 (0.84 - 2.06)	0.235
Asma	0.87 (0.63 - 1.2)	0.393
DPOC Grave	0.91 (0.77 - 1.07)	0.246
Insuficiência Cardíaca Crônica	1.32 (1.11 - 1.57)	0.002
Câncer	1.46 (1.26 - 1.69)	<0.001
Terapia de substituição renal	1.18 (0.95 - 1.47)	0.133
Vasopressor	1.50 (1.25 - 1.8)	<0.001

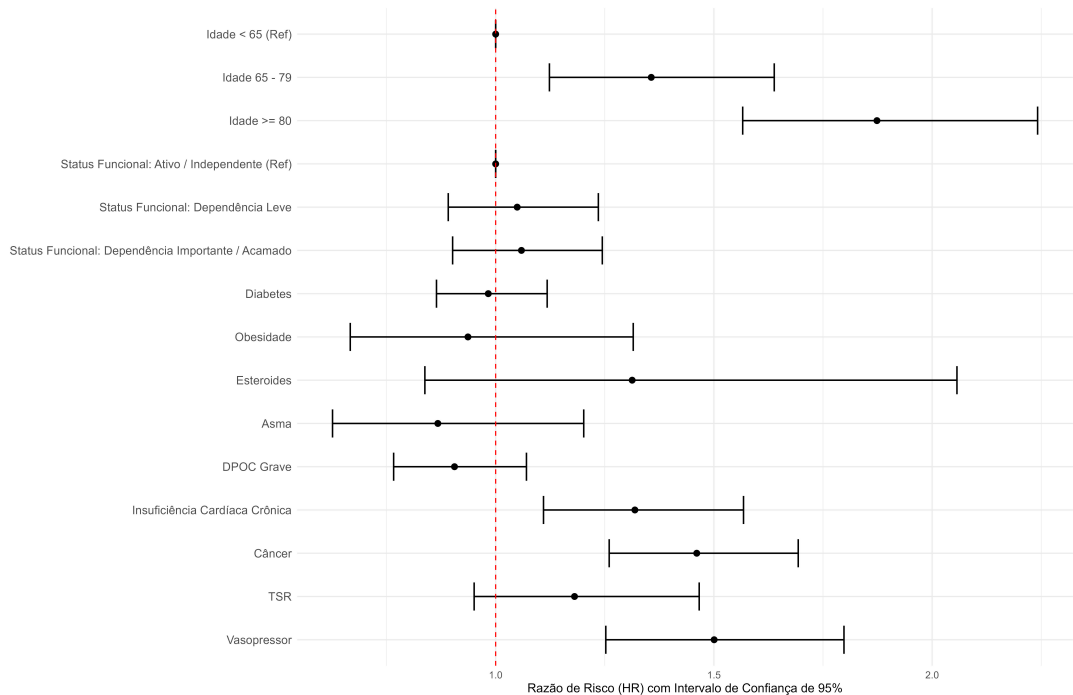


Figura E.2: Forest Plot dos HR (Subgrupo VMI).

E.4 Performance dos Modelos (Subgrupo VMI)

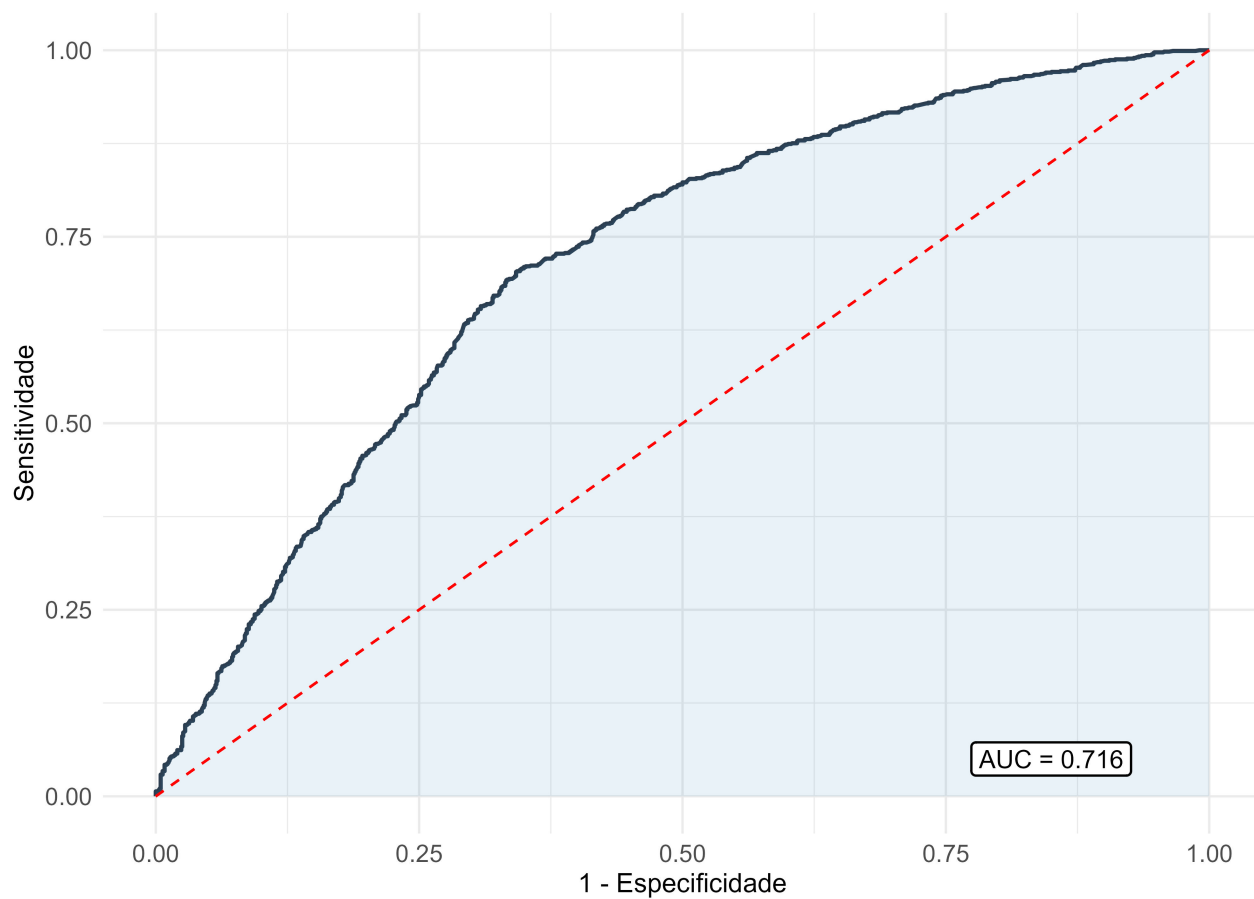


Figura E.3: Curva ROC (AUC) da regressão logística (Subgrupo VMI).

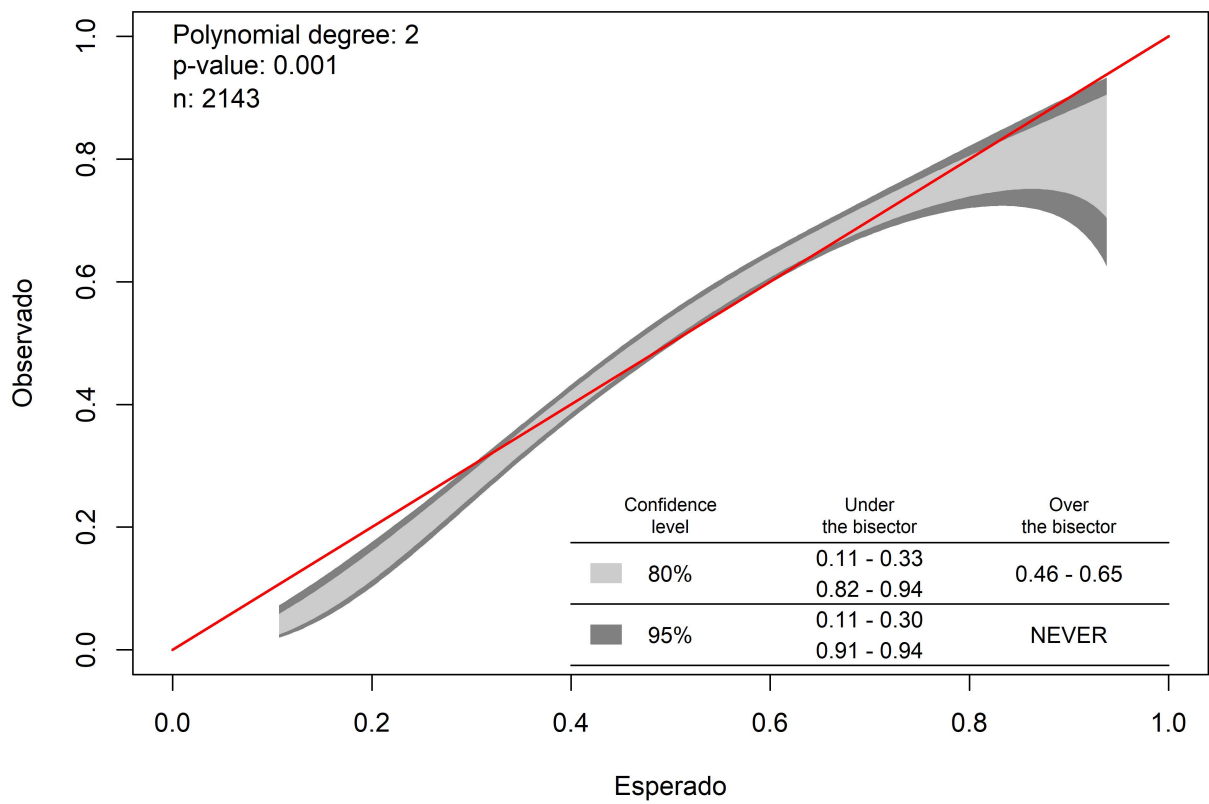


Figura E.4: Calibration Belt da regressão logística (Subgrupo VMI).

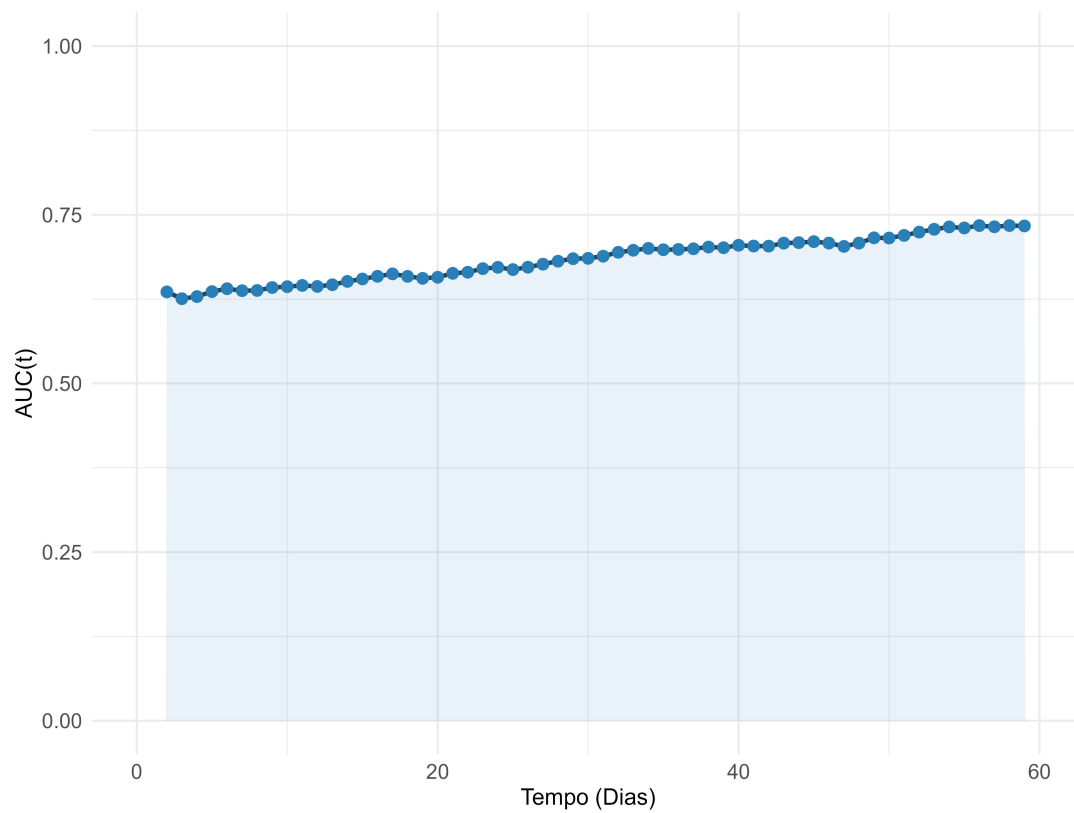


Figura E.5: *Time-dependent AUC* do modelo de Cox (Subgrupo VMI).