BRUNO ADLER MACCAGNAN PINHEIRO BESEN

Associação entre o uso de ventilação não-invasiva comparada à ventilação mecânica invasiva com a mortalidade hospitalar de pacientes muito idosos admitidos por pneumonia em unidades de terapia intensiva: estudo de coorte retrospectiva

Tese apresentada à Faculdade
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Ciências

Programa de Ciências Médicas
Área de Concentração: Educação e
Saúde
Orientador: Prof. Dr. Marcelo Park

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

SÃO PAULO

2021

BRUNO ADLER MACCAGNAN PINHEIRO BESEN

Associação entre o uso de ventilação não-invasiva comparada à ventilação mecânica invasiva com a mortalidade hospitalar de pacientes muito idosos admitidos por pneumonia em unidades de terapia intensiva: estudo de coorte retrospectiva

Tese apresentada à Faculdade
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Ciências

Programa de Ciências Médicas
Área de Concentração: Educação e
Saúde
Orientador: Prof. Dr. Marcelo Park

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

SÃO PAULO

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Besen, Bruno Adler Maccagnan Pinheiro
Associação entre o uso de ventilação não-invasiva
comparada à ventilação mecânica invasiva com a
mortalidade hospitalar de pacientes muito idosos
admitidos por pneumonia em unidades de terapia
intensiva : estudo de coorte retrospectiva / Bruno
Adler Maccagnan Pinheiro Besen. -- São Paulo, 2021.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências Médicas. Área de
Concentração: Educação e Saúde.
Orientador: Marcelo Park.

Descritores: 1.Unidades de terapia intensiva
2.Insuficiência respiratória 3.Pneumonia 4.Ventilação
não invasiva 5.Idoso fragilizado 6.Idoso de 80 anos
ou mais

USP/FM/DBD-223/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Aos meus pais, Carlos e Diva, por terem provido o dom maior a um filho – a educação – e valores que carregarei por toda a minha vida.

Ao meu irmão, Carlos Leonardo, que sempre me apoiou em meus projetos de vida.

À minha esposa, Roberta, por seu incentivo constante e companheirismo em todos os desafios das nossas vidas.

Às mais de 500.000 vítimas brasileiras até este momento da maior pandemia que assolou o nosso país em nosso tempo; e às suas famílias, que sofrem enlutadas devido ao negacionismo científico quando mais precisávamos ter abraçado a Ciência para o bem da nossa sociedade.

Agradecimentos

À **Universidade Federal de Santa Catarina**, onde aprendi a ser médico em uma escola pública, gratuita e de qualidade e iniciei os caminhos que me trouxeram até aqui.

À **Universidade de São Paulo** e ao **Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas**, por esta oportunidade de crescimento e de obter esta titulação em uma escola pública, gratuita e de qualidade.

Aos funcionários, pacientes, enfermeiros, fisioterapeutas, farmacêuticos, nutricionistas, fonoaudiólogas, odontólogos, psicólogos, outros membros da equipe multiprofissional e médicos inspiradores do **Hospital das Clínicas da Faculdade da Universidade de São Paulo**, onde pude aprender a minha especialidade e chegar até este ponto de minha carreira.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Marcelo Park**, médico e professor que lidera pelo seu exemplo de comprometimento e dedicação ao ser humano, além de toda sua genialidade e conhecimento técnico e seu desejo incansável de ensinar.

Ao meu amigo e mentor, **Dr. Otávio Ranzani**, sem o qual este trabalho jamais teria atingido a qualidade desejada.

Ao **Dr. Danilo Teixeira Noritomi**, que me incentivou a iniciar este projeto.

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptação de *Internacional Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver) / Sistema Integrado de Bibliotecas da USP; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, et al. 3ª ed. São Paulo: SIBi/USP, 2016.

Abreviaturas dos títulos de periódicos de acordo com o *List of Journals Indexed in Index Medicus*

Sumário

Dedicatória	IV
Agradecimentos	V
Normatização adotada	VI
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS	IX
LISTA DE FIGURAS	X
LISTA DE TABELAS	XI
RESUMO	XII
ABSTRACT	XIV
1 – INTRODUÇÃO	1
2 – OBJETIVOS	3
2.1 – <i>Objetivo Primário</i>	3
2.2 – <i>Objetivos Secundários</i>	3
2.3 – <i>Hipótese</i>	3
3 – MÉTODOS	4
3.1 – <i>Desenho do estudo</i>	4
3.2 – <i>Aspectos éticos</i>	4
3.3 – <i>População do estudo, exposição e desfecho</i>	4
3.4 – <i>Coleta de dados e definições</i>	5
3.5 – <i>Limpeza do banco de dados</i>	6
3.6 – <i>Descrição do modelo causal e escolha de variáveis de ajuste</i>	7
3.7 – <i>Análise estatística</i>	8
3.7.1 – <i>Modelo de regressão logística</i>	9
3.7.2 – <i>Decisões tomadas durante a modelagem estatística</i>	10
3.7.3 – <i>Análise de subgrupo</i>	11
3.7.4 – <i>Probabilidades marginais de desfecho em cenários de interesse</i>	12

3.7.5 – Análise conforme necessidade de VMI nos pacientes do grupo VNI	12
3.7.6 – Tratamento de dados faltantes	12
4 – RESULTADOS	15
4.1 – Caracterização da coorte de pacientes admitidos por pneumonia.....	15
4.2 – Caracterização da coorte de pacientes admitidos por pneumonia e uso de ventilação não-invasiva ou ventilação mecânica invasiva.....	19
4.3 – Análise do desfecho primário	21
4.4 – Análises de sensibilidade do desfecho primário.....	22
4.5 – Análises de subgrupo	23
4.6 – Desfecho hospitalar conforme a estratégia ventilatória inicial em grupos representativos	24
4.7 – Análise conforme tratamento recebido após a estratégia inicial	26
5 – DISCUSSÃO	27
5.1 – Achados principais.....	27
5.2 – Relação dos achados com a literatura	27
5.3 – Implicações para a prática clínica.....	30
5.4 – Pontos fortes e limitações.....	31
6 – CONCLUSÕES	34
7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica

IC: insuficiência cardíaca

IMC: índice de massa corporal

mFI: escore de fragilidade modificado

RC: razão das chances

RC_{aj}: razão das chances ajustada

SAPS 3: escore de fisiologia aguda simplificado (*Simplified acute physiology score*), versão 3

SOFA: escore de avaliação de disfunção orgânica aguda sequencial (*Sequential Organ Failure Assessment*)

TSR: terapia substitutiva renal

UTI: unidade de terapia intensiva

VNI: ventilação não-invasiva

VMI: ventilação mecânica invasiva

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Gráfico direcionado acíclico do modelo causal

Figura 2 – Fluxograma dos participantes do estudo

Figura 3 – Desfechos e evolução dos pacientes admitidos por pneumonia conforme o suporte ventilatório

Figura 4 – Análises de subgrupo para o efeito da VNI vs. VMI na mortalidade hospitalar

Figura 5 – Probabilidade marginal de morte hospitalar de acordo com a estratégia inicial de Ventilação mecânica e três principais características dos pacientes

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Proporção de dados faltantes das variáveis incluídas no modelo final

Tabela 2 – Características dos 678 pacientes admitidos por pneumonia

Tabela 3 – Características dos pacientes com necessidade de suporte ventilatório avançado à admissão na UTI

Tabela 4 – Uso de suportes orgânicos e uso de recursos durante a internação

Tabela 5 – Razão das chances ajustada e não-ajustada para o desfecho mortalidade hospitalar comparando os grupos VNI vs. VMI

Tabela 6 – Análises de sensibilidade do desfecho primário para a comparação VNI vs. VMI

Tabela 7 – Análise conforme tratamento efetivamente utilizado após o tratamento inicial

RESUMO

Besen BAMP. *Associação entre o uso de ventilação não-invasiva comparada à ventilação mecânica invasiva com a mortalidade hospitalar de pacientes muito idosos admitidos por pneumonia em unidades de terapia intensiva: estudo de coorte retrospectiva* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Pacientes muito idosos, definidos por terem 80 anos ou mais de idade, tem sido admitidos com frequência cada vez maior em unidades de terapia intensiva (UTI). Uma das causas mais comuns de admissão é a pneumonia adquirida na comunidade (PAC), para qual a estratégia de ventilação a ser utilizada em pacientes que evoluem com insuficiência respiratória não é completamente definida. Nesta tese, avaliamos, nessa população, se a ventilação não-invasiva (VNI) como estratégia inicial de tratamento seria benéfica quanto à mortalidade hospitalar se comparada a uma estratégia inicial de ventilação mecânica invasiva (VMI). Foi feita análise secundária de uma coorte prospectiva de um banco de dados administrativo de 11 UTIs de uma rede privada de serviços de saúde (2009 a 2012). Extraímos para análise os pacientes muito idosos e identificamos aqueles que foram admitidos por PAC. Para análise estatística, utilizamos modelos de regressão logística para avaliar a associação entre a estratégia inicial de ventilação mecânica (VNI vs. VMI) e mortalidade hospitalar, ajustando para variáveis de confusão. Também avaliamos modificação de efeito com termos de interação em subgrupos pré-especificados de interesse clínico. De 678 pacientes muito idosos admitidos com PAC, 369 necessitaram de VNI ou

VMI: 232 (63%) receberam inicialmente VNI e 137 (37%) foram submetidos à VMI como estratégia ventilatória inicial. Os pacientes submetidos à VMI eram mais graves à admissão (SOFA mediano 8 vs. 4). A mortalidade hospitalar foi de 49% (114) para o grupo VNI e de 66% (90) para o grupo VMI. Na comparação VNI vs. VMI (referência), a razão das chances (RC) não ajustada foi de 0,50 (IC 95%: 0,33–0,78; $p=0,002$). Esta associação foi sujeita a viés de confusão por características antecedentes e pelo SOFA não-respiratório ($RC_{aj} = 0,70$; IC 95% = 0,41–1,20; $p=0,196$). O modelo completamente ajustado, incluindo adicionalmente relação P_{aO_2}/F_{iO_2} , pH and P_{aCO_2} , resultou em uma RC_{aj} de 0,81 (IC 95% = 0,46–1,41; $p=0,45$). Não houve evidência de modificação de efeito entre subgrupos de interesse clínico, como relação $P_{aO_2}/F_{iO_2} \leq 150$ ($p_{int} = 0,30$), acidose respiratória aguda ($p_{int} = 0,42$) e SOFA não-respiratório ≥ 4 ($p_{int} = 0,53$). Com base nesses resultados, conclui-se que, em uma população brasileira, o uso da VNI não foi associado a uma menor mortalidade hospitalar quando comparada à VMI como estratégia inicial de ventilação mecânica em pacientes muito idosos, críticos, admitidos por pneumonia em insuficiência respiratória, porém o estudo também não demonstrou maior risco de morte com o uso da VNI. Por fim, os principais fatores de confusão nessa associação foram a gravidade da disfunção respiratória e das disfunções orgânicas extrapulmonares.

Descritores: Unidades de terapia intensiva; Insuficiência respiratória; Pneumonia; Ventilação não invasiva; Idoso fragilizado; Idoso de 80 anos ou mais.

ABSTRACT

Besen BAMP. *Association between noninvasive ventilation compared to invasive mechanical ventilation and hospital mortality among very elderly patients admitted for pneumonia in intensive care units: retrospective cohort study* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

Very old patients (≥ 80 years-old, VOP) are increasingly admitted to intensive care units (ICUs). Community-acquired pneumonia (CAP) is a common reason for admission and the best strategy of support for respiratory failure in this scenario is not fully known. We evaluated whether noninvasive ventilation (NIV) would be beneficial compared to invasive mechanical ventilation (IMV) regarding hospital mortality. We performed a secondary analysis of a prospective multicenter database of critically ill patients from 11 Brazilian ICUs of a private healthcare network from 2009 through 2012. Our cohort comprised VOPs admitted with CAP. We used logistic regression models to evaluate the association between the initial ventilatory strategy (NIV vs. IMV) and hospital mortality adjusting for confounding factors. We evaluated effect modification with interaction terms in pre-specified sub-groups. Out of 678 VOPs admitted for CAP, 369 presented with respiratory failure and used NIV or IMV: 232 (63%) received NIV and 137 (37%) received IMV as initial ventilatory strategy. IMV patients were sicker at baseline (median SOFA 8 vs. 4). Hospital mortality was 49% (114) for NIV and 66% (90) for IMV. For the comparison NIV vs. IMV (reference), the crude odds ratio (OR) was 0.50 (95%CI, 0.33–0.78, $p=0.002$). This association was largely confounded by antecedent characteristics and non-respiratory SOFA

($\text{adjOR} = 0.70$, 95%CI, 0.41–1.20, $p=0.196$). The fully adjusted model, additionally including $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio, pH and PaCO_2 , yielded an adjOR of 0.81 (95%CI, 0.46–1.41, $p=0.45$). There was no strong evidence of effect modification among relevant subgroups, such as $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio ≤ 150 ($p_{\text{int}} = 0.30$), acute respiratory acidosis ($p_{\text{int}} = 0.42$) and non-respiratory SOFA ≥ 4 ($p_{\text{int}} = 0.53$). From these, we conclude that NIV was not associated with lower hospital mortality when compared to IMV in critically ill VOP admitted with CAP, but there was no strong signal of harm from its use. Furthermore, the main confounders of this association were both the severity of respiratory dysfunction and of extra-respiratory organ failures.

Descriptors: Intensive care units; Respiratory insufficiency; Pneumonia; Noninvasive ventilation; Frail elderly; Aged, 80 and over.

1 – INTRODUÇÃO

Pacientes muito idosos (aqueles com 80 anos ou mais de idade) são uma subpopulação de pacientes admitidos na UTI em crescimento (1). Causas comuns para serem admitidos na UTI incluem causas respiratórias, especialmente a pneumonia (2), para a qual a estratégia inicial de suporte respiratório ainda é controversa na literatura: enquanto a ventilação mecânica não-invasiva (VNI) pode ser uma opção (3), há o risco de falha em até 50% nesse cenário (4, 5), que é associada a piores desfechos (6). Por outro lado, a ventilação mecânica invasiva (VMI) e suas consequências, intencionais ou não, como sedação, *Delirium* e imobilismo, também podem levar a mais eventos adversos que poderiam impactar tanto na mortalidade quanto em desfechos funcionais.

Pacientes muito idosos também tem características adicionais que podem complicar a relação entre a doença que leva à admissão na UTI e os seus desfechos. Frequentemente, uma carga de comorbidades alta é associada a um prejuízo de status funcional (2, 7, 8) e/ou síndrome de fragilidade (2, 9), que criam um desafio adicional para o profissional de saúde quanto à tomada de decisão (10). Além disso, devido ao processo de homeostenose, os pacientes muito idosos são sujeitos a anormalidades fisiológicas mais graves e maior risco de falha da VNI (11). Ao mesmo tempo, tanto a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) quanto a insuficiência cardíaca (IC) são comorbidades comuns em pacientes idosos que sabidamente são beneficiadas pela VNI no contexto da insuficiência respiratória aguda (3, 12, 13), mesmo em pacientes com pneumonia (3).

A decisão de qual a melhor forma de prover suporte orgânico em pacientes muito idosos também envolve uma complexidade adicional e pode variar entre intensivistas (14). Enquanto os pacientes muito idosos são relutantes a considerar a VMI como um suporte avançado de vida artificial aceitável (15), a VNI pode ainda ser considerada aceitável como uma terapia teto que não levaria a prejuízos maiores na qualidade de vida ou desrespeitaria os valores do paciente (16). Neste contexto, o uso da VNI em pacientes muito idosos pode permitir que seja instituída uma estratégia menos invasiva em um *trial* de UTI (17, 18), que poderia ser o suficiente para a tomada de decisão ao longo da estadia na UTI enquanto evitaria que os pacientes fossem expostos a um tratamento mais invasivo com sofrimento desnecessário e potenciais consequências desnecessárias.

Apesar de um potencial benefício do uso da VNI nesta subpopulação de pacientes, dados que suportam o seu uso são escassos na literatura e estudos recentes sugerem que a mortalidade por pneumonia tem se mantido constante (a exemplo da pneumonia pneumocócica) apesar da disponibilidade de antimicrobianos, sugerindo, assim, a necessidade de se avaliar outras estratégias, que não apenas antimicrobianos, para melhorar os resultados na prática clínica (19).

2 – OBJETIVOS

2.1 – Objetivo Primário

O objetivo primário deste trabalho é avaliar a associação entre o uso da ventilação não-invasiva como estratégia inicial de ventilação mecânica, quando comparada à ventilação mecânica invasiva, e a mortalidade hospitalar entre pacientes muito idosos admitidos por pneumonia em necessidade de suporte orgânico respiratório avançado.

2.2 – Objetivos Secundários

Os objetivos secundários incluem:

- a) Avaliar esta mesma associação em subgrupos de interesse clínico;
- b) Avaliar os desfechos de pacientes dentro da estratégia inicial de ventilação não-invasiva que precisaram ou não ser submetidos à ventilação mecânica invasiva ao longo de sua evolução clínica.

2.3 – Hipótese

A nossa hipótese é que o uso de uma estratégia inicial não-invasiva de ventilação mecânica (VNI) está associada a uma menor mortalidade hospitalar em pacientes muito idosos admitidos por pneumonia e insuficiência respiratória quando comparada a uma estratégia de ventilação mecânica invasiva inicial.

3 – MÉTODOS

3.1 – Desenho do estudo

Este é um estudo multicêntrico, retrospectivo, do tipo coorte, realizado no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2012, incluindo 11 unidades de terapia intensiva (UTIs) participantes de uma rede de hospitais privados brasileira (AMIL). Destes hospitais, uma UTI era especializada no atendimento de pacientes com cardiopatias, enquanto todas as outras eram UTIs mistas.

Esta tese também segue as recomendações do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)* (20) e as orientações do guia de editores de revistas científicas de Medicina Intensiva, Pneumologia e Doenças do Sono (21) para reporte de estudos que incluem inferência causal em estudos observacionais.

3.2 – Aspectos éticos

O comitê de ética em pesquisa do Hospital Pró-Cardíaco aprovou a análise retrospectiva de dados relacionados a esse banco de dados sob o número 729.008 (CAAE: 33111214.3.0000.5533) e eximiu da necessidade de coleta do termo de consentimento livre e esclarecido devido à natureza retrospectiva do estudo sem exposição de dados individuais. Esta análise específica foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob o número 2.056.667 (CAAE: 66720017.0.0000.0065).

3.3 – População do estudo, exposição e desfecho

Os critérios de inclusão no estudo eram os seguintes:

- a) Pacientes muito idosos (≥ 80 anos) admitidos em uma UTI;
- b) Causa principal de admissão na UTI ser pneumonia;

O único critério de exclusão foram as readmissões na UTI.

A exposição de interesse foi o uso da VNI como estratégia inicial de ventilação mecânica nas primeiras 24 horas de admissão na UTI comparada à VMI. O desfecho primário foi a mortalidade hospitalar.

3.4 – Coleta de dados e definições

Os dados foram extraídos de um banco de dados de UTIs multicêntrico coletado prospectivamente (Epimed Monitor System®, Epimed Solutions®, Rio de Janeiro, Brasil). O sistema Epimed Monitor é um registro baseado em nuvem para iniciativas de melhoria de qualidade assistencial no Brasil (22). Dados de todos os pacientes admitidos na UTI eram inseridos no sistema por uma enfermeira responsável treinada para este fim. Como regra geral, os dados eram regularmente auditados (mensalmente) pelo coordenador médico da unidade e por uma enfermeira-chefe responsável para garantir a confiabilidade dos dados, em tempo real durante a coleta. Além disso, o sistema Epimed Monitor trabalha com ferramentas que evitam a entrada de valores incompatíveis de acordo com cada variável.

As variáveis extraídas foram variáveis demográficas (idade e sexo), índice de massa corporal (IMC), escore SAPS 3 à admissão (23), escore de disfunção orgânica sequencial (SOFA) (24) do 1º dia na admissão à UTI, status funcional prévio, comorbidades (todas aquelas do escore de comorbidades de Charlson) (25), dados fisiológicos da primeira hora de admissão na UTI (relação P_{aO_2}/F_{iO_2} , P_{aCO_2} e pH), uso de suporte orgânico na primeira hora de admissão, nas

primeiras 24 horas e ao longo da internação na UTI (vasopressores, terapia substitutiva renal [TSR], VNI e VMI), tempo de estadia na UTI e no hospital, bem como mortalidade na UTI e no hospital e a decisão de se instituir cuidados paliativos exclusivos nas primeiras 24 horas de admissão na UTI.

Algumas variáveis foram calculadas a partir das variáveis disponíveis no banco de dados, como o escore de gravidade em pneumonia (*Pneumonia severity index [PSI]*) (26), o índice de fragilidade modificado (mFI) (27) e se os pacientes estavam sépticos ou não, conforme a 3ª definição de sepse (28, 29).

3.5 – Limpeza do banco de dados

Antes de proceder à análise estatística, todas as variáveis de interesse foram checadas no banco de dados através de tabulações cruzadas (variáveis categóricas) e avaliação de valores anômalos extremos em variáveis contínuas.

Para as variáveis categóricas, devido à estrutura do banco de dados (ausência como resposta padrão ao campo), quando dois dados discordavam, o campo com um resultado diferente da resposta padrão (que precisava ser selecionado pelo coletador de dados) era considerado o valor verdadeiro e utilizado para derivar os escores e corrigir a variável.

Para as variáveis quantitativas, em princípio, nenhum dado foi descartado, a não ser quando o valor encontrado estava completamente fora de qualquer faixa fisiológica aceitável (ex: relação $P_aO_2/F_iO_2 = 1000$). Nestas situações, inicialmente foi realizado um novo cálculo da variável baseado nas informações disponíveis e este valor era utilizado, se compatível com qualquer valor aceitável fisiologicamente (mesmo que fosse um valor anômalo dentro da amostra). Caso

não fosse possível recuperar o valor, o dado passava a ser considerado um dado faltante, por sabidamente se tratar de um erro na inclusão do dado no sistema.

3.6 – Descrição do modelo causal e escolha de variáveis de ajuste

O modelo estatístico explicado na seção seguinte (regressão logística) foi utilizado para responder uma pergunta causal em um estudo observacional. Para tanto, a escolha de variáveis a serem incluídas no modelo deve ser feita *a priori* sem levar em conta critérios estatísticos durante o processo de modelagem.

Desta forma, conforme recomendações recentes (21), foi criado um gráfico acíclico direcionado para escolher o conjunto de variáveis para lidar com o viés de confusão e evitar a inclusão de variáveis mediadoras ou de colisão no modelo causal (Figura 1). Este conjunto de variáveis foi utilizado para realizar modelos ajustados sequenciais, conforme descrito a seguir.

Figura 1 – Gráfico direcionado acíclico* do modelo causal

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; IC: insuficiência cardíaca; IMC: índice de massa corporal; ECG: escala de coma de Glasgow; DVA: drogas vasoativas; SOFA-NR: escore SOFA não-respiratório; HAS: Hipertensão arterial sistêmica.

* Gráfico criado na versão online do pacote DAGitty⁽³⁰⁾

3.7 – Análise estatística

As variáveis categóricas são descritas como contagens e proporções. Variáveis quantitativas são apresentadas como médias (e desvios-padrão) ou como medianas [percentil 25, percentil 75] conforme apropriado para a distribuição da variável. As variáveis contínuas foram avaliadas quanto à distribuição normal com histogramas e analisadas com testes T de *Student* ou ANOVA quando apropriado. Variáveis contínuas de distribuição não normal e variáveis ordinais foram analisadas com teste de Wilcoxon ou de Kruskal-Wallis, conforme apropriado. As variáveis categóricas foram analisadas com o teste chi-quadrado ou o teste exato de Fisher, conforme apropriado.

Valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes do ponto de vista estatístico para todas as análises, sem ajustes para múltiplas comparações. O software utilizado para realizar as análises estatísticas foi o StataSE, versão 16.0, com suas funções próprias e funções contribuídas pela comunidade, como o comando *mimrgns* para gerar as probabilidades marginais após a imputação múltipla (descrita abaixo) e o comando *coefplot* para gerar o gráfico destas probabilidades.

3.7.1 – Modelo de regressão logística

Para a análise do desfecho primário ajustando para variáveis de confusão, foi utilizado o modelo de regressão logística binária, com um conjunto de variáveis em cada modelo para avaliar as variáveis que mais introduziram viés de confusão nesta associação:

- a) Modelo 1: idade e sexo;
- b) Modelo 2: variáveis do modelo 1 mais características antecedentes (IMC, DPOC, IC, demência e status funcional);
- c) Modelo 3: variáveis do modelo 2 mais variáveis de acuidade (SOFA não-respiratório das 1as 24 horas e origem da admissão);
- d) Modelo 4 (principal): variáveis do modelo 3 e variáveis gasométricas (relação $P_{aO_2}/F_{iO_2} \geq 150$ mmHg, $pH < 7,3$, $P_{aCO_2} > 50$ mmHg).

Para explorar a robustez desse modelo causal, algumas análises de sensibilidade ao modelo causal foram realizadas:

- a) Análise utilizando a variável SAPS 3 como uma variável de ajuste global (para características antecedentes e de acuidade), com menor gasto de graus de liberdade;

- b) Excluindo pacientes nos quais foi definido cuidados paliativos nas primeiras 24 horas de admissão na UTI;
- c) Análise incluindo apenas pacientes admitidos diretamente do pronto-socorro (menos contaminada por transferências inter-hospitalares).

3.7.2 – Decisões tomadas durante a modelagem estatística

As variáveis do modelo causal (Figura 1) foram todas avaliadas quanto à melhor forma funcional para serem incluídas no modelo, em especial as variáveis contínuas. Os seguintes aspectos foram considerados:

- a) Relações não-lineares poderiam atrapalhar o ajuste para variáveis de confusão no modelo. Portanto, relações não-lineares foram avaliadas na escala linear (*log-odds*) do desfecho em duas formas diferentes: (1) incluindo a variável como uma variável indicadora e avaliando sua relação com o desfecho usando as probabilidades marginais (comando *margins*) e avaliando a olho nu se a relação era aproximadamente linear ou não graficamente; (2) utilizando testes de razão de verossimilhança para comparar a melhor forma funcional (categorizando vs. contínuo).
- b) Necessidade de truncar certas variáveis quantitativas discretas devido a um baixo número de observações na cauda direita da distribuição.
- c) Colapsar diferentes níveis de uma variável categórica caso o número de observações de um nível fosse baixo e sem que houvesse prejuízo à interpretação dos resultados.

Uma vez feitas essas considerações, as variáveis foram incluídas no modelo nas seguintes formas funcionais:

- a) Idade, IMC e SAPS 3 foram incluídos nos respectivos modelos como variáveis contínuas;
- b) O SOFA não-respiratório foi incluído no modelo como uma variável quantitativa contínua, truncando o seu valor máximo em 10.
- c) O pH foi incluído no modelo como uma variável binária ($< 7,3$ ou $\geq 7,3$) para permitir a inclusão como termo de interação no modelo enquanto manteve sua relação com o desfecho.
- d) A relação P_{aO_2}/F_{iO_2} foi incluída no modelo como uma variável binária (≤ 150 ou > 150) para permitir a inclusão como termo de interação, mantendo sua relação com o desfecho e respeitando descrições prévias em que este ponto de corte foi utilizado para detectar maior risco de morte e/ou de falha da VNI (4).
- e) A P_{aCO_2} foi incluída no modelo como variável binária (< 50 ou ≥ 50 mmHg) respeitando estudos prévios que utilizaram este ponto de corte.
- f) O status funcional foi colapsado em apenas dois subgrupos como uma variável binária (gravemente comprometido vs. Sem comprometimento grave) para permitir sua inclusão como um termo de interação enquanto manteve sua relação com o desfecho analisado.

3.7.3 – Análise de subgrupo

As análises de subgrupo foram realizadas pela adição de um termo de interação no modelo 4 (modelo principal) para subgrupos de interesse clínico definidos *ad-hoc*: DPOC, insuficiência cardíaca, status funcional gravemente prejudicado, SOFA não-respiratório ≥ 4 , relação $P_{aO_2}/F_{iO_2} \leq 150$ mmHg e acidose respiratória aguda ($pH < 7.3$ e $P_{aCO_2} \geq 50$ mmHg). Os valores de corte escolhidos

para essas análises foram baseados em valores-padrão de estudos prévios ou indicações tradicionais de VMI (por exemplo, acidose respiratória aguda).

3.7.4 – Probabilidades marginas de desfecho em cenários de interesse

A partir do modelo 4, foram derivadas probabilidades marginais do desfecho primário (mortalidade hospitalar) para ilustrar a associação entre a estratégia inicial de suporte respiratório e a mortalidade hospitalar em alguns cenários de interesse clínico. A probabilidade marginal representa a mortalidade prevista pelo modelo se todos os pacientes tivessem recebido ou VNI ou VMI naquele cenário, enquanto as outras variáveis são mantidas estáveis conforme observado (31).

Foram explorados cenários que contrastassem a magnitude das disfunções orgânicas extrapulmonares [SOFA não-respiratório baixo (0), intermediário (4) ou alto high (8)]; a gravidade do comprometimento do status funcional (grave vs. Não-grave); e da hipoxemia (relação $P_{aO_2}/F_{iO_2} > 150$ ou ≤ 150 mmHg).

3.7.5 – Análise conforme necessidade de VMI nos pacientes do grupo VNI

Foi realizada uma análise adicional nos pacientes do grupo VNI que evoluíram com necessidade de VMI (ou não) seja nas primeiras 24 horas de UTI ou nos dias subsequentes, comparando-os ao grupo VMI.

3.7.6 – Tratamento de dados faltantes

As variáveis a serem incluídas em diferentes modelos foram avaliados quanto à presença ou não de dados faltantes. Após a limpeza do banco de

dados, as variáveis com dados faltantes foram as seguintes (tabela 1): SOFA não-respiratório, IMC e variáveis relacionadas à coleta de gasometria na admissão da UTI. Quando disponível, utilizamos o pH venoso e a P_{vCO_2} para imputar essas variáveis.

Tabela 1 – Proporção de dados faltantes das variáveis incluídas no modelo final

Variáveis	Número de pacientes com dados faltantes (%)
SOFA não-respiratório	31/369 (8.4%)
IMC	117/369 (31.7%)
pH	128/369 (34.7%)
P_{aCO_2}	128/369 (34.7%)
P_{aO_2}/F_{iO_2}	161/369 (43.6%)
Não houve dados faltantes para as outras variáveis incluídas no modelo de análise do desfecho primário	

Dada a proporção de dados faltantes $> 3 - 5\%$, a análise de casos completos não foi utilizada como estratégia primária e foi optado por realizar imputação múltipla (32). Primeiramente, partiu-se do pressuposto que os dados estavam faltantes ao acaso. Esse pressuposto não é testável através dos dados e assume que os dados observados ajudariam a explicar a proporção de dados faltantes e a predizer qual seria o valor do dado faltante. Para tanto, a imputação múltipla é a estratégia recomendada. De modo breve, a imputação múltipla permite a criação de um certo número de bancos de dados com as mesmas variáveis, onde são feitas as imputações (fase de imputação). Após realizadas as imputações em cada banco de dados, na fase de análise, os erros-padrão são ajustados para levar em consideração as múltiplas imputações realizadas através das regras de Rubin: isso permite que a incerteza adicional devido aos dados faltantes seja considerada no modelo final, levando, portanto, a

estimativas menos enviesadas do que a análise de casos completos ou outras formas de imputação menos recomendadas.

Foram criados 50 bancos de dados para a realização da imputação múltipla. Outra decisão importante nesse processo se refere ao modelo de imputação. Conforme recomendado pela literatura, foram incluídas todas as variáveis do modelo 4, a variável de desfecho, bem como os termos de interação que seriam testados no modelo final. Além disso, foram incluídas algumas variáveis auxiliares, que tornam o pressuposto de dados faltantes ao acaso ainda mais plausível. As variáveis auxiliares foram o hospital em que o paciente foi admitido, o ano de admissão, o escore de comorbidades de Charlson e o escore SAPS 3.

A imputação foi realizada através do método de imputação múltipla com equações encadeadas (em inglês, MICE) utilizando o método de pareamento preditivo médio para imputar as variáveis. Este método é mais flexível para lidar com não-linearidades e leva a uma melhor convergência do modelo (33).

Como foram realizados vários pressupostos no processo da imputação múltipla, algumas análises de sensibilidade foram realizadas:

- a) Uma análise de casos completos (na qual era esperado um menor poder para detectar quaisquer diferenças entre os grupos);
- b) Uma análise sem as variáveis faltantes, porém incluindo o SAPS 3 no modelo, uma variável que leva em conta o pH, relação P_{aO_2}/F_{iO_2} e componentes do escore SOFA score.

4 – RESULTADOS

4.1 – Caracterização da coorte de pacientes admitidos por pneumonia

Durante o período de janeiro de 2009 a dezembro de 2012, foram admitidos 6318 pacientes muito idosos às UTIs deste estudo. Destes, 1713 foram admitidos por causas respiratórias e 678 pacientes foram admitidos devido à pneumonia e 369 se apresentaram com um quadro de insuficiência respiratória com uso de VNI (232, 63%) ou VMI (137, 37%). A figura 2 demonstra as razões para exclusão dos pacientes nesta coorte. A tabela 2 traz as características dos 678 pacientes admitidos por pneumonia comunitária. A figura 3 demonstra os desfechos destes pacientes conforme o suporte respiratório efetivamente recebido.

Figura 2 – Fluxograma dos participantes do estudo

VNI: ventilação não-invasiva; VMI: ventilação mecânica invasiva;
DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; IC: insuficiência cardíaca

Figura 3 – Desfechos e evolução dos pacientes admitidos por pneumonia conforme o suporte ventilatório

UTI: unidade de terapia intensiva; VNI: ventilação não-invasiva; VMI: ventilação mecânica invasiva; VM: ventilação mecânica.

Tabela 2 – Características dos 678 pacientes admitidos por pneumonia

Variável	Sem VM ^a N = 309	VNI ^b N = 232	VMI ^c N = 137	p-valor
Idade, anos	85 [82; 89]	87 [83; 90]	86 [82; 89]	0,043
Sexo masculino, n (%)	121 (39,2%)	101 (43,5%)	66 (48,2%)	0,190
IMC < 23 Kg/m ²	94/238 (39,5%)	55/154 (35,7%)	45/98 (45,9%)	0,27
Índice de Charlson	1 [1; 3]	2 [1; 3]	2 [1; 3]	0,50
Comorbidades				
Hipertensão	180 (58,3%)	123 (53%)	68 (49,6%)	0,196
Diabetes	72 (23,3%)	60 (25,9%)	43 (31,4%)	0,198
Insuficiência cardíaca	42 (13,6%)	48 (20,7%)	21 (15,3%)	0,082
DPOC ^d	47 (15,2%)	28 (12,1%)	24 (17,5%)	0,33
DRC ^e	35 (11,3%)	32 (13,8%)	14 (10,2%)	0,53
DRC dialítica	10 (3,2%)	3 (1,3%)	4 (2,9%)	0,35
Cirrose	0	2 (0,9%)	0	0,157
Demências	84 (27,2%)	65 (28%)	39 (28,5%)	0,96
Câncer	24 (7,8%)	23 (9,9%)	12 (8,8%)	0,68
Prejuízo status funcional				0,158
Nenhum / Leve	116 (37,5%)	70 (30,2%)	48 (35%)	
Moderado	117 (37,9%)	91 (39,2%)	45 (32,9%)	
Grave	76 (24,6%)	71 (30,6%)	44 (32,1%)	
MFI				0,67
Não-frágil (MFI = 0)	22 (7,1%)	17 (7,3%)	10 (7,3%)	
Pré-frágil (MFI = 1-2)	165 (53,4%)	110 (47,4%)	66 (48,2%)	
Frágil (MFI ≥ 3)	122 (39,5%)	105 (45,3%)	61 (44,5%)	
PSI [¶] IV/V	216/300 (72%)	205 (88,4%)	135 (98,5%)	< 0,001
Sepse	204/290 (70,3%)	163/228 (71,5%)	124 (93,9%)	< 0,001
SAPS 3 ^f	58,4 (9)	62,6 (11)	76,5 (14,2)	< 0,001
SOFA ^g	3 [1; 5]	4 [2; 7]	8 [6; 11]	< 0,001
SOFA NR ^g	3 [1; 5]	3 [1; 6]	7 [4; 9]	< 0,001
SOFA NR ≥ 4 ^g	95/271 (35,1%)	96/217 (44,2%)	97/121 (80,2%)	< 0,001
Gasometria arterial				
pH < 7,3	15/181 (8,3%)	23/129 (17,8%)	39/112 (34,8%)	< 0,001
P _a O ₂ /F _i O ₂ ≤ 150	19/139 (13,7%)	21/102 (20,6%)	43/106 (40,6%)	< 0,001
Acidose respiratória	10/181 (5,5%)	15/129 (11,6%)	24/112 (21,4%)	< 0,001
Cuidados paliativos 1 ^{as} 24h	15 (4,9%)	19 (8,2%)	6 (4,4%)	0,121
Origem da admissão				0,001
Pronto-socorro	216 (69,9%)	143 (61,6%)	82 (59,9%)	
Enfermaria	49 (15,9%)	64 (27,6%)	25 (18,3%)	
Outro hospital	40 (12,9%)	19 (8,2%)	24 (17,5%)	
Outros	4 (1,3%)	6 (2,6%)	6 (4,4%)	

* Ventilação mecânica não-invasiva; † Ventilação mecânica invasiva; ‡ Doença pulmonar obstrutiva crônica; § Doença renal crônica; || Escore de fragilidade modificado; ¶ Escore de gravidade em pneumonia; ** Escore fisiológico agudo simplificado, 3ª versão; †† Escore de avaliação de disfunção orgânica sequencial nas primeiras 24 horas de admissão na UTI;

4.2 – Caracterização da coorte de pacientes admitidos por pneumonia e uso de ventilação não-invasiva ou ventilação mecânica invasiva

A mediana de idade foi de 86 [83; 89] anos, com uma maior proporção de mulheres (55%). Trinta e um por cento dos pacientes apresentavam status funcional gravemente comprometido, enquanto 45% eram frágeis segundo o escore de fragilidade modificado (MFI). O SOFA mediano foi de 5,5 [3; 8] e o SAPS 3 médio foi de 68 (+/- 14). A tabela 3 descreve as principais características dos dois grupos: não houve diferenças importantes em características antecedentes, porém o grupo VMI foi diferente quanto à origem da admissão na UTI e variáveis que representam a acuidade da doença crítica, como valores mais altos do SOFA não-respiratório, maiores valores de SAPS 3, menor pH e menor relação P_{aO_2}/F_{iO_2} (Tabela 3). A mortalidade hospitalar nesses pacientes em uso de suporte respiratório avançado foi de 55% (204/369): ela variou de 49% (114/232) em pacientes do grupo VNI a 66% (90/137) nos pacientes do grupo VMI. O uso de outros suportes orgânicos e a duração da internação na Uti e no hospital são descritos na tabela 4.

Tabela 3 – Características dos pacientes com necessidade de suporte ventilatório avançado à admissão na UTI

Variável	Todos N = 369	VNI * N = 232	VMI † N = 137	p-valor
Idade, anos	86 [83; 89]	87 [83; 90]	86 [82; 89]	0,123
Sexo masculino, n (%)	167 (45,3%)	101 (43,5%)	66 (48,2%)	0,39
IMC < 23 Kg/m ²	100/252 (39,7%)	55/154 (35,7%)	45/98 (45,9%)	0,107
Índice de Charlson	2 [1; 3]	2 [1; 3]	2 [1; 3]	0,91
Comorbidades				
Hipertensão	191 (51,8%)	123 (53%)	68 (49,6%)	0,53
Diabetes	103 (27,9%)	60 (25,9%)	43 (31,4%)	0,25
Insuficiência cardíaca	69 (18,7%)	48 (20,7%)	21 (15,3%)	0,202
DPOC ‡	52 (14,1%)	28 (12,1%)	24 (17,5%)	0,146
DRC §	46 (12,5%)	32 (13,8%)	14 (10,2%)	0,32
DRC dialítica	7 (1,9%)	3 (1,3%)	4 (2,9%)	0,27
Cirrose	2 (0,5%)	2 (0,9%)	0	0,53
Demência	104 (28,2%)	65 (28%)	39 (28,5%)	0,93
Câncer	35 (9,5%)	23 (9,9%)	12 (8,8%)	0,71
Prejuízo status funcional				0,43
Nenhum / Leve	118 (32%)	70 (30,2%)	48 (35%)	
Moderado	136 (36,9%)	91 (39,2%)	45 (32,9%)	
Grave	115 (31,2%)	71 (30,6%)	44 (32,1%)	
MFI				0,99
Não-frágil (MFI = 0)	27 (7,3%)	17 (7,3%)	10 (7,3%)	
Pré-frágil (MFI = 1-2)	176 (47,7%)	110 (47,4%)	66 (48,2%)	
Frágil (MFI ≥ 3)	166 (45%)	105 (45,3%)	61 (44,5%)	
PSI ¶ IV/V	340 (92,1%)	205 (88,4%)	135 (98,5%)	< 0,001
Sepse	287 (79,7%)	163 (71,5%)	124 (93,9%)	< 0,001
SAPS 3 **	67,7 (14)	62,6 (11)	76,5 (14,2)	< 0,001
SOFA ††	5,5 [3; 8]	4 [2; 7]	8 [6; 11]	< 0,001
SOFA-NR ††	4 [2; 7]	3 [1; 6]	7 [4; 9]	< 0,001
SOFA-NR ≥ 4 ††	193 (57,1%)	96/217 (44,2%)	97/121 (80,2%)	< 0,001
Gasometria arterial				
pH < 7.3	62/241 (25,7%)	23/129 (17,8%)	39/112 (34,8%)	0,003
P _a O ₂ /F _i O ₂ ≤ 150	64/208 (30,8%)	21/102 (20,6%)	43/106 (40,6%)	0,002
Acidose respiratória	39/241 (16,2%)	15/129 (11,6%)	24/112 (21,4%)	0,039
Cuidados paliativos 1 ^{as} 24h	25 (6,8%)	19 (8,2%)	6 (4,4%)	0,20
Origem antes da admissão				0,015
Pronto-socorro	225 (61%)	143 (61,6%)	82 (59,9%)	
Enfermaria	89 (24,1%)	64 (27,6%)	25 (18,3%)	
Outros hospitais	43 (11,7%)	19 (8,2%)	24 (17,5%)	
Outros	12 (3,2%)	6 (2,6%)	6 (4,4%)	

* Ventilação mecânica não-invasiva; † Ventilação mecânica invasiva; ‡ Doença pulmonar obstrutiva crônica; § Doença renal crônica; || Escore de fragilidade modificado; ¶ Escore de gravidade em pneumonia; ** Escore fisiológico agudo simplificado, 3ª versão; †† Escore de avaliação de disfunção orgânica sequencial nas primeiras 24 horas de admissão na UTI.

Tabela 4 – Uso de suportes orgânicos e uso de recursos durante a internação

Variável	Todos N = 369	VNI * N = 232	VMI † N = 137	p-valor
Drogas vasoativas				
1 ^{as} 24 horas	123 (33,3%)	31 (13,4%)	92 (67,2%)	< 0,001
A qualquer momento	167 (45,3%)	62 (26,7%)	105 (76,6%)	< 0,001
Terapia substitutiva renal				
1 ^{as} 24 horas	5 (1,4%)	3 (1,3%)	2 (1,5%)	>0,99
A qualquer momento	22 (6%)	11 (4,7%)	11 (8%)	0,198
Duração da internação				
Na UTI	5 [2; 10]	4 [2; 8]	7 [2; 15]	< 0,001
No hospital	13 [7; 24]	13 [8; 20]	15 [3; 32]	0,71

4.3 – Análise do desfecho primário

A análise dos resultados do desfecho primário é apresentada na tabela 5. Quando comparamos a VNI e a VMI como estratégia inicial de suporte respiratório avançado, as análises com ajustes sequenciais sugerem que a associação é em grande monta sujeita a viés de confusão pelas variáveis de acuidade. A razão das chances (RC) não-ajustada foi de 0,50 (IC 95%: 0,33–0,78; p=0.002). A razão das chances ajustada (RC_{aj}) para variáveis do modelo 3 (Características antecedentes e SOFA não-respiratório) foi de 0,70 (IC 95%: 0,41–1,20; p=0,196). A RC_{aj} para as variáveis do modelo 4 (variáveis do modelo 4 + variáveis de oxigenação e de ventilação alveolar) foi de 0,81 (IC 95%: 0,46–1,41; p=0,452).

Tabela 5 – Razão das chances ajustada e não-ajustada para o desfecho mortalidade hospitalar comparando os grupos VNI vs. VMI*

Análise	RC	IC 95%	p-valor
Análise não-ajustada	0,50	0,33 – 0,78	0,002
Modelo 1[†]	0,47	0,30 – 0,74	0,001
Modelo 2[‡]	0,45	0,29 – 0,72	0,001
Modelo 3[§]	0,70	0,41 – 1,20	0,196
Modelo 4	0,81	0,46 – 1,41	0,45

*Ventilação mecânica invasiva é o grupo de referência.

[†] Modelo 1: ajustado para Idade e sexo

[‡] Modelo 2: ajustado para o modelo 1 + características antecedentes (índice de massa corporal + comorbidades + status funcional)

[§] Modelo 3: ajustado para o modelo 2 + SOFA não-respiratório + origem de admissão

^{||} Modelo 4: ajustado para o modelo 3 + variáveis gasométricas (relação P_{aO_2}/F_{iO_2} , pH, P_{co_2})

4.4 – Análises de sensibilidade do desfecho primário

Observamos resultados semelhantes nas análises de sensibilidade para o desfecho primário comparando VNI vs. VMI (tabela 6):

- Adicionar o SAPS 3 no modelo resultou em uma RC_{aj} de 0,77 (IC 95%: 0,45–1,31; $p=0,34$);
- Excluindo pacientes com uma definição de cuidados paliativos nas primeiras 24 horas de admissão resultou em uma RC_{aj} de 0,78 (IC 95%: 0,44–1,38, $p=0,39$);
- Analisando apenas pacientes admitidos diretamente do pronto-socorro, a RC_{aj} foi de 1,03 (IC 95%: 0,51 – 2,08; $p = 0,94$);
- Analisando apenas pacientes com pneumonia grave – conforme definido por um $PSI \geq IV$ – resultou uma RC_{aj} de 0,83 (IC 95%: 0,47–1,46; $p = 0,51$);
- A análise de casos completos resultou em uma RC_{aj} de 1,02 (IC 95%: 0,40 – 2,64; $p = 0,96$).

Tabela 6 – Análises de sensibilidade do desfecho primário para a comparação VNI vs. VMI

	RC	IC 95%	p-valor
Modelo final ^a	0,81	0,46 – 1,41	0,45
Análise de casos completos ^b	1,02	0,40 – 2,64	0,96
Modelo incluindo SAPS3 ^c	0,77	0,45 – 1,31	0,34
Somente pacientes com PSI ≥ IV/V ^d	0,83	0,47 – 1,46	0,51
Somente pacientes oriundos do PS ^e	1,03	0,51 – 2,08	0,94
Pacientes paliativos excluídos ^f	0,78	0,44 – 1,38	0,39

^a Resultados do modelo 4 apresentado na tabela 3

^b Análise de casos completos (132/369 – 36 % da amostra)

^c Resultados do modelo 5 (ajustando para variáveis do modelo 2 + SAPS 3)

^d Resultados do modelo 4 (modelo final) após exclusão de pacientes com escore PSI < IV (344/369 – 93% de toda a amostra)

^e Resultados do modelo 4 (modelo final) após exclusão de pacientes que não foram admitidos via pronto-socorro (PS) (225/369 – 61 % de toda a amostra)

^f Resultados do modelo 4 (modelo final) após exclusão de pacientes com decisão de limitar suporte terapêutico nas primeiras 24 horas (344/369 – 93 % de toda a amostra)

4.5 – Análises de subgrupo

A figura 4 traz os resultados das análises de subgrupo de interesse. Não houve evidência de modificação de efeito quanto ao efeito do uso da VNI ou VMI sobre a mortalidade hospitalar quanto a alguns subgrupos de interesse quanto a características antecedentes – status funcional, diagnóstico prévio de insuficiência cardíaca ou doença pulmonar obstrutiva crônica – ou características de acuidade da doença – SOFA não-respiratório ≥ 4, acidose respiratória aguda e relação $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 150$ mmHg.

Figura 4 – Análises de subgrupo para o efeito da VNI vs. VMI na mortalidade hospitalar.

Legenda: O eixo X representa a razão das chances para a comparação entre ventilação não-invasiva (VNI) vs. ventilação mecânica invasiva (VMI) de acordo com o subgrupo analisado. RC_{aj}: razão das chances ajustada; SOFA: avaliação de disfunção orgânica sequencial; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica

4.6 – Desfecho hospitalar conforme a estratégia ventilatória inicial em grupos representativos

A figura 5 apresenta as probabilidades preditas de mortalidade hospitalar em cada grupo conforme valores representativos de variáveis de relevância clínica. Foi observada uma pequena diferença na mortalidade hospitalar predita de acordo com a estratégia ventilatória inicial. Entretanto, a mortalidade hospitalar predita aumenta substancialmente de acordo com a intensidade das disfunções orgânicas extrapulmonares, conforme aferido pelo SOFA não-respiratório. Dentro de cada categoria de SOFA não-respiratório, a relação

$P_{aO_2}/F_{iO_2} \leq 150$ e, em uma menor extensão, um status funcional muito comprometido também modificaram as probabilidades marginais de morte.

Figura 5 – Probabilidade marginal de morte hospitalar de acordo com a estratégia inicial de ventilação mecânica e três principais características dos pacientes

O eixo X representa a probabilidade do desfecho (mortalidade hospitalar) de acordo com valores representativos das covariáveis, estratificados de acordo com a estratégia inicial de ventilação mecânica (ventilação não-invasiva ou ventilação mecânica invasiva).

Por exemplo, um paciente que estivesse sob VNI, com um SOFA não respiratório intermediário, sem comprometimento grave do status funcional e uma relação $P_{aO_2}/F_{iO_2} \leq 150$ apresentava uma probabilidade de morte hospitalar de 57%.

VMI: Ventilação mecânica invasiva; VNI: Ventilação não-invasiva; PF: Relação P_{aO_2}/F_{iO_2} ; PS: performance status; SOFA-NR: SOFA não-respiratório; SOFA-NR baixo representa um valor de 0; intermediário, de 4; alto, de 8.

4.7 – Análise conforme tratamento recebido após a estratégia inicial

Em uma análise conforme tratamento recebido, 27 dos 232 (11,6%) dos pacientes do grupo VNI foram intubados nas primeiras 24 horas de admissão na UTI e 37 dos 205 (18%) remanescentes foram intubados após as primeiras 24 horas de admissão na UTI (Figura 3).

Os pacientes do grupo VNI que nunca foram intubados durante a estadia na UTI apresentaram a menor chance de morte ($RC_{aj} = 0,52$; IC 95%: 0,28 – 0,97; $p = 0,039$). Por outro lado, pacientes que foram intubados após as primeiras 24 horas de admissão na UTI apresentaram maiores chances de morte ($RC_{aj} = 3,22$; IC 95% = 1,21 – 8,55; $p = 0,019$) (Tabela 7).

Tabela 7 – Análise conforme tratamento efetivamente utilizado após o tratamento inicial

Grupo	RC	IC 95%	p-valor
Grupo 1	0,52	0,28 – 0,97	0,039
Grupo 2	1,15	0,44 – 3,04	0,77
Grupo 3	3,22	1,21 – 8,55	0,019

Grupo 1: Pacientes do grupo VNI que nunca foram intubados durante a admissão na UTI.

Grupo 2: Pacientes do grupo VNI que apresentaram falha nas primeiras 24 horas de admissão na UTI e foram intubados e submetidos à VMI.

Grupo 3: Pacientes do grupo VNI que foram intubados após 24 horas da admissão na UTI.

O grupo referência foram aqueles que foram submetidos à VMI como primeira estratégia de suporte ventilatório nas primeiras 24 horas de admissão na UTI.

5 – DISCUSSÃO

5.1 – Achados principais

Nesta coorte multicêntrica, o uso da VNI como estratégia inicial de suporte respiratório não foi associado a uma menor mortalidade hospitalar entre pacientes muito idosos admitidos à UTI por pneumonia e insuficiência respiratória associada. Observou-se um grau importante de viés de confusão positivo, explicado principalmente pelas variáveis de acuidade incluídas no escore SOFA. Não se observou evidência de modificação de efeito em subgrupos de relevância clínica sabidamente que normalmente se beneficiam da VNI (DPOC, insuficiência cardíaca) (12, 13) nem entre aqueles que sabidamente tem piores desfechos quando usam a VNI neste contexto (relação $P_{aO_2}/F_{iO_2} \leq 150$, valores mais altos do SOFA não-respiratório) (4). Os achados principais não se modificaram frente às análises de sensibilidade do modelo principal ou do modelo imputação utilizado.

É importante ressaltar que, independente da estratégia ventilatória inicial utilizada, a mortalidade hospitalar foi alta, especialmente no subgrupo de pacientes que foi intubado em algum momento da internação hospitalar, especialmente no contexto de alta carga de disfunção orgânica extrapulmonar (aferida pelo SOFA não-respiratório), baixa relação P_{aO_2}/F_{iO_2} e em pacientes que foram submetidos à VMI após o primeiro dia de admissão na UTI.

5.2 – Relação dos achados com a literatura

A mortalidade de pacientes muito idosos admitidos por pneumonia comunitária na UTI é bastante alta. Nesta coorte, a mortalidade hospitalar geral foi de 55%. Nos Estados Unidos, a mortalidade em 30 dias de pacientes idosos

(≥ 65 anos) beneficiários do *Medicare* admitidos por pneumonia em UTI é de 36% (34), enquanto para aqueles admitidos no Reino Unido e que necessitaram de VNI ou VMI, a mortalidade hospitalar foi de 52,1% e 55,3%, respectivamente (35). No programa britânico de acompanhamento de casos internados, dados do início dos anos 2000 demonstravam uma mortalidade de 50% independente da idade, em idosos. No estudo de *Shortgen et al.*, a mortalidade hospitalar foi de 40% e a mortalidade em 6 meses de 50% para pacientes muito idosos sendo submetidos à VNI independente do diagnóstico inicial (36). Foi neste contexto que foi feita a hipótese de que uma estratégia inicial não-invasiva de ventilação mecânica poderia ser benéfica quanto à mortalidade hospitalar desta população-alvo, mas os resultados foram neutros, apesar de que com um intervalo de confiança grande ao redor da estimativa ponto.

Uma possível explicação para esses resultados é a de que o uso da VNI, em pacientes com *drive* respiratório muito estimulado e/ou com altos volumes correntes, poderia ser preocupante (37). Estudos recentes sugerem que a lesão pulmonar auto infligida pode ocorrer através de diversos mecanismos e que poderia ser uma questão importante caso se retarde a intubação e se permita que o paciente tenha esforços respiratórios espontâneos excessivos (38). Contudo, uma metanálise recente, embora com resultados considerados imprecisos, sugere redução da mortalidade com o uso da VNI em insuficiência respiratória hipoxêmica aguda (39). De forma interessante, a estimativa-ponto do nosso estudo é muito semelhante à estimativa observada nesta metanálise e nosso estudo poderia contribuir para revisões sistemáticas subsequentes procurando responder a esta pergunta. Por fim, ainda faltam dados e ferramentas validadas clinicamente que consigam determinar quais pacientes

estão efetivamente sofrendo a lesão pulmonar auto infligida, mesmo durante a ventilação mecânica, onde aparentemente ter esforços espontâneos é associado a melhores desfechos para o paciente (40).

Uma explicação alternativa para os achados deste estudo é a de que a estratégia inicial de ventilação não tenha qualquer relação com o desfecho mesmo, desde que a VNI seja utilizada dentro da razoabilidade clínica e considerando que a VNI também pode ser utilizada com certa frequência, em populações de alta mortalidade, como uma terapia teto (36). Valley *et al.*, em uma coorte grande de pacientes idosos (≥ 65 anos) dos EUA, demonstrou que a VNI não foi associada a melhores desfechos do que a VMI, com uma redução absoluta de risco na mortalidade hospitalar em 30 dias de - 0,7% (IC 95%: -13,8 – 12,4; $p = 0,92$) (35). Os resultados deste estudo adicionam a esta literatura médica dados com um pouco mais de granularidade clínica do que os dados com códigos do CID-9. Além disso, pôde-se observar que as variáveis de acuidade foram os principais fatores de confusão nessa associação e provavelmente os principais determinantes do desfecho. Conforme observado na figura 6, embora as estimativas-ponto não foram muito diferentes quando comparando VNI e VMI, houve um evidente gradiente de maior mortalidade a partir das variáveis de confusão.

Outra preocupação é a de que estudos avaliando a VNI em pacientes com pneumonia, independente da idade, levaram a resultados divergentes (3, 6, 35, 41), sugerindo até que o uso da VNI poderia ser deletério se aplicada a pacientes com uma alta carga de disfunções orgânicas extrapulmonares ou muito hipoxêmicos (4, 5). Neste contexto, as análises de subgrupo deste estudo não sugeriram que este fosse o caso, embora com muita imprecisão devido aos

intervalos de confiança bastante grandes. Na maioria das situações, as estimativas-ponto não foram preocupantes, exceto para os pacientes com relação $P_{aO_2}/F_{iO_2} \leq 150$, nos quais a estimativa-ponto foi substancialmente diferente e mostrou-se um potencial dano naqueles que receberam VNI. Embora seja biologicamente plausível e a relação P_{aO_2}/F_{iO_2} seja um preditor conhecido de falha da VNI, qualquer interpretação adicional desses achados deve ser feita com muita cautela, dado o pouco poder habitual de análise de subgrupo.

Por fim, os resultados deste estudo devem ser interpretados levando em conta o risco de diagnóstico incorreto de pneumonia (42). Explicações comuns para um diagnóstico inicial incorreto de pneumonia são exacerbação de DPOC ou edema pulmonar cardiogênico, que podem ser difíceis de diferenciar inicialmente de um quadro de pneumonia em pacientes idosos. Embora o diagnóstico incorreto poderia levar a vieses nos resultados deste estudo, provavelmente levaria a favor de associações favoráveis à VNI, o que não foi o caso nesta amostra. Dito isto, este risco de diagnóstico incorreto na verdade reflete a prática clínica em que a estratégia ventilatória não é condicionada a um diagnóstico inicial definitivo e sim a um quadro sintômico, o que pode levar à maior generalização dos achados deste estudo (43).

5.3 – Implicações para a prática clínica

Os resultados deste estudo sugerem que um balanço cuidadoso entre benefícios e riscos de cada estratégia, bem como os riscos de falha da VNI – e os piores desfechos quando isso ocorre – devem ser ponderados junto aos valores e preferências do paciente para decidir a melhor estratégia terapêutica. Intensivistas não devem evitar utilizar a VNI como uma estratégia inicial de

ventilação, já que não houve nenhuma evidência forte de dano a partir desta estratégia e desde que usem este suporte respiratório dentro de seus princípios habituais de uso. Além disso, o uso da VNI como terapia teto ainda deve ser visto como uma alternativa à VMI quando limitações terapêuticas já estão decididas.

Por outro lado, intensivistas não devem não devem contraindicar a VMI nessa população de pacientes, especialmente quando a terapia é necessária em fases iniciais da admissão na UTI. De qualquer forma, as implicações prognósticas da necessidade da VMI devem ser consideradas, principalmente em fases mais tardias da internação na UTI e quando a carga de disfunções orgânicas extrapulmonares for maior ou o comprometimento do status funcional for grave.

5.4 – Pontos fortes e limitações

O estudo desta tese tem alguns pontos fortes. O fato de ser um estudo multicêntrico incluindo UTIs de 11 diferentes hospitais e o cenário de mundo real, no qual limitações terapêuticas muito frequentemente são utilizadas, aumenta substancialmente a generalização dos resultados. Devido aos riscos de vieses inerentes a estudos observacionais, estratégias recomendadas para lidar com viés de confusão foram utilizadas, como o gráfico direcionado acíclico causal, um passo importante para uma inferência mais forte e seleção explícita de fatores de confusão (21), com as análises de sensibilidade aos pressupostos do modelo sugerindo robustez dos seus resultados. Além disso, foi utilizada a estratégia de imputação múltipla para lidar com dados faltantes, a abordagem hoje mais recomendada que geralmente leva a estimativas menos enviesadas enquanto retém poder estatístico maior (32, 33).

Esses resultados também tem limitações importantes. Primeiro, embora tenham sido coletados dados de 11 UTIs diferentes ao longo de 4 anos, o poder para detectar uma associação benéfica entre o uso da VNI e melhores desfechos pode ter sido subótimo, dado que foi observada uma estimativa-ponto protetora nos modelos ajustados; ainda assim, houve dados suficientes para incluir as principais variáveis de confusão sem gerar sobreajuste nos dados. Segundo, os dados também são antigos (de 2009 a 2012), o que poderia ser um problema, porém, exceto pelo uso da posição prona na síndrome do desconforto respiratório do adulto (44), nenhuma outra terapia aplicável a pacientes muito idosos (45) recebeu uma recomendação forte de uso desde então. Terceiro, este banco de dados não dispunha de dados quanto à etiologia da pneumonia e seu tratamento específico, que poderia ter um impacto nos seus desfechos; apesar disso, essas variáveis provavelmente não influenciariam as decisões do médico quanto ao uso de uma estratégia ou outra inicialmente e portanto não seriam incluídas no modelo causal. Em quarto lugar, este banco de dados não tinha informações a respeito de como a VNI ou a VMI foi realizada, como o modo de VNI e interfaces utilizados e como a PEEP foi titulada ou se parâmetros protetores foram respeitados. Além disso, pode ter havido variabilidade entre hospitais quanto à experiência com uso da VNI, o que não pôde ser incluído nos modelos estatísticos utilizados nem padronizado. Em quinto lugar, pode-se arguir que a mortalidade hospitalar talvez não seja o melhor desfecho a ser avaliado nesta população, uma vez que desfechos funcionais de médio e longo prazo talvez sejam mais importantes; infelizmente, este banco de dados não contemplava esses dados. Por fim, dados gasométricos e variáveis ventilatórias após o uso da VNI não eram disponíveis neste banco de dados, que poderiam

prover informações quanto ao mecanismo da falha para melhor explicar os resultados (5, 37).

6 – CONCLUSÕES

Em uma coorte representativa de pacientes muito idosos admitidos em UTI por pneumonia, a ventilação não-invasiva como estratégia inicial de ventilação não foi associada a uma menor mortalidade hospitalar quando comparada à ventilação mecânica invasiva, porém também não houve evidência forte de dano com o uso dessa estratégia.

Os principais fatores de confusão nessa associação foram a gravidade da disfunção respiratória e das disfunções orgânicas extrapulmonares, que provavelmente devem ser os principais fatores a serem levados em consideração no processo de tomada de decisão durante o manejo de pacientes muito idosos admitidos por pneumonia na UTI.

Não foi observada modificação de efeito estatisticamente significativa em subgrupos de interesse clínico. Dentre os pacientes inicialmente tratados com uma estratégia inicial de ventilação não-invasiva, aqueles que precisaram ser submetidos à ventilação mecânica invasiva no mesmo dia apresentaram os mesmos desfechos que pacientes submetidos à ventilação mecânica invasiva como estratégia primária, enquanto aqueles que precisaram ser submetidos à ventilação mecânica invasiva após o primeiro dia apresentaram os piores desfechos com importância prognóstica para tomada de decisão.

7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Laporte L, Hermetet C, Jouan Y, Gaborit C, Rouve E, Shea KM, et al. Ten-year trends in intensive care admissions for respiratory infections in the elderly. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):84.
2. Heyland D, Cook D, Bagshaw SM, Garland A, Stelfox HT, Mehta S, et al. The Very Elderly Admitted to ICU: A Quality Finish? *Critical care medicine*. 2015;43(7):1352-60.
3. Stefan MS, Priya A, Pekow PS, Lagu T, Steingrub JS, Hill NS, et al. The comparative effectiveness of noninvasive and invasive ventilation in patients with pneumonia. *Journal of critical care*. 2018;43:190-6.
4. Antonelli M, Conti G, Moro ML, Esquinas A, Gonzalez-Diaz G, Confalonieri M, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive care medicine*. 2001;27(11):1718-28.
5. Al-Rajhi A, Murad A, Li PZ, Shahin J. Outcomes and predictors of failure of non-invasive ventilation in patients with community acquired pneumonia in the ED. *Am J Emerg Med*. 2018;36(3):347-51.
6. Murad A, Li PZ, Dial S, Shahin J. The role of noninvasive positive pressure ventilation in community-acquired pneumonia. *Journal of critical care*. 2015;30(1):49-54.
7. Zampieri FG, Bozza FA, Moralez GM, Mazza DD, Scotti AV, Santino MS, et al. The effects of performance status one week before hospital admission on the outcomes of critically ill patients. *Intensive care medicine*. 2017;43(1):39-47.

8. Zampieri FG, Colombari F. The impact of performance status and comorbidities on the short-term prognosis of very elderly patients admitted to the ICU. *BMC Anesthesiol.* 2014;14:59.
9. Heyland DK, Garland A, Bagshaw SM, Cook D, Rockwood K, Stelfox HT, et al. Recovery after critical illness in patients aged 80 years or older: a multi-center prospective observational cohort study. *Intensive care medicine.* 2015;41(11):1911-20.
10. Cilloniz C, Dominedo C, Pericas JM, Rodriguez-Hurtado D, Torres A. Community-acquired pneumonia in critically ill very old patients: a growing problem. *Eur Respir Rev.* 2020;29(155).
11. Marik PE. Management of the critically ill geriatric patient. *Critical care medicine.* 2006;34(9 Suppl):S176-82.
12. Berbenetz N, Wang Y, Brown J, Godfrey C, Ahmad M, Vital FM, et al. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;4:CD005351.
13. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7:CD004104.
14. Garrouste-Orgeas M, Tabah A, Vesin A, Philippart F, Kpodji A, Bruel C, et al. The ETHICA study (part II): simulation study of determinants and variability of ICU physician decisions in patients aged 80 or over. *Intensive care medicine.* 2013;39(9):1574-83.
15. Philippart F, Vesin A, Bruel C, Kpodji A, Durand-Gasselin B, Garcon P, et al. The ETHICA study (part I): elderly's thoughts about intensive care unit

admission for life-sustaining treatments. *Intensive care medicine*. 2013;39(9):1565-73.

16. Wilson ME, Majzoub AM, Dobler CC, Curtis JR, Nayfeh T, Thorsteinsdottir B, et al. Noninvasive Ventilation in Patients With Do-Not-Intubate and Comfort-Measures-Only Orders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical care medicine*. 2018;46(8):1209-16.

17. Vink EE, Azoulay E, Caplan A, Kompanje EJO, Bakker J. Time-limited trial of intensive care treatment: an overview of current literature. *Intensive care medicine*. 2018;44(9):1369-77.

18. Ranzani OT, Besen B, Herridge MS. Focus on the frail and elderly: who should have a trial of ICU treatment? *Intensive care medicine*. 2020;46(5):1030-2.

19. Cilloniz C, Liapikou A, Martin-Loeches I, Garcia-Vidal C, Gabarrus A, Ceccato A, et al. Twenty-year trend in mortality among hospitalized patients with pneumococcal community-acquired pneumonia. *PloS one*. 2018;13(7):e0200504.

20. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Bmj*. 2007;335(7624):806-8.

21. Lederer DJ, Bell SC, Branson RD, Chalmers JD, Marshall R, Maslove DM, et al. Control of Confounding and Reporting of Results in Causal Inference Studies. Guidance for Authors from Editors of Respiratory, Sleep, and Critical Care Journals. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(1):22-8.

22. Zampieri FG, Soares M, Borges LP, Salluh JIF, Ranzani OT. The Epimed Monitor ICU Database(R): a cloud-based national registry for adult intensive care unit patients in Brazil. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(4):418-26.
23. Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, 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*. 2005;31(10):1345-55.
24. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine*. 1996;22(7):707-10.
25. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
26. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *The New England journal of medicine*. 1997;336(4):243-50.
27. Zampieri FG, Iwashyna TJ, Viglianti EM, Taniguchi LU, Viana WN, Costa R, et al. Association of frailty with short-term outcomes, organ support and resource use in critically ill patients. *Intensive care medicine*. 2018;44(9):1512-20.
28. Besen B, Romano TG, Nassar AP, Jr., Taniguchi LU, Azevedo LCP, Mendes PV, et al. Sepsis-3 definitions predict ICU mortality in a low-middle-income country. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):107.

29. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2016;315(8):801-10.
30. Textor J, van der Zander B, Gilthorpe MS, Liskiewicz M, Ellison GT. Robust causal inference using directed acyclic graphs: the R package 'dagitty'. *Int J Epidemiol*. 2016;45(6):1887-94.
31. Norton EC, Dowd BE, Maciejewski ML. Marginal Effects-Quantifying the Effect of Changes in Risk Factors in Logistic Regression Models. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2019;321(13):1304-5.
32. Vesin A, Azoulay E, Ruckly S, Vignoud L, Rusinova K, Benoit D, et al. Reporting and handling missing values in clinical studies in intensive care units. *Intensive care medicine*. 2013;39(8):1396-404.
33. White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Stat Med*. 2011;30(4):377-99.
34. Valley TS, Sjoding MW, Ryan AM, Iwashyna TJ, Cooke CR. Association of Intensive Care Unit Admission With Mortality Among Older Patients With Pneumonia. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2015;314(12):1272-9.
35. Valley TS, Walkey AJ, Lindenauer PK, Wiener RS, Cooke CR. Association Between Noninvasive Ventilation and Mortality Among Older Patients With Pneumonia. *Critical care medicine*. 2017;45(3):e246-e54.
36. Schortgen F, Follin A, Piccari L, Roche-Campo F, Carteaux G, Taillandier-Herich E, et al. Results of noninvasive ventilation in very old patients. *Ann Intensive Care*. 2012;2(1):5.

37. Carteaux G, Millan-Guilarte T, De Prost N, Razazi K, Abid S, Thille AW, et al. Failure of Noninvasive Ventilation for De Novo Acute Hypoxemic Respiratory Failure: Role of Tidal Volume. *Critical care medicine*. 2016;44(2):282-90.
38. Yoshida T, Fujino Y, Amato MB, Kavanagh BP. Fifty Years of Research in ARDS. Spontaneous Breathing during Mechanical Ventilation. Risks, Mechanisms, and Management. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;195(8):985-92.
39. Ferreyro BL, Angriman F, Munshi L, Del Sorbo L, Ferguson ND, Rochweg B, et al. Association of Noninvasive Oxygenation Strategies With All-Cause Mortality in Adults With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2020.
40. van Haren F, Pham T, Brochard L, Bellani G, Laffey J, Dres M, et al. Spontaneous Breathing in Early Acute Respiratory Distress Syndrome: Insights From the Large Observational Study to UNDERstand the Global Impact of Severe Acute Respiratory Failure Study. *Critical care medicine*. 2019;47(2):229-38.
41. Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, Martinez-Quintana ME, Lopez-Martinez A, Llamas N, et al. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive care medicine*. 2012;38(3):458-66.
42. Daniel P, Bewick T, Welham S, McKeever TM, Lim WS, British Thoracic S. Adults miscoded and misdiagnosed as having pneumonia: results from the British Thoracic Society pneumonia audit. *Thorax*. 2017;72(4):376-9.

43. Klein Klouwenberg PM, Cremer OL, van Vught LA, Ong DS, Frencken JF, Schultz MJ, et al. Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: a cohort study. *Critical care*. 2015;19:319.
44. Guerin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine*. 2013;368(23):2159-68.
45. Wood KA, Ely EW. What does it mean to be critically ill and elderly? *Curr Opin Crit Care*. 2003;9(4):316-20.