

Índice

Resumo	3
Abstract.....	5
Introdução.....	7
Doentes e Métodos	10
Resultados.....	14
Discussão	25
Limitações	29
Conclusão	29
Agradecimentos	31
Referências bibliográficas	32

Abreviaturas

PAC – Pneumonia adquirida na comunidade

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crónica

DM – Diabetes *mellitus*

IR – Insuficiência renal

ICC – Insuficiência cardíaca congestiva

°C – Temperatura em graus Celsius

mm³ – Milímetros cúbicos

CD4 – Linfócitos T-CD4+

BUN – Concentração sanguínea de ureia

mmol/L – Milimoles por litro

cr/min – Ciclos respiratórios por minuto

mmHg – Milímetros de mercúrio

IIQ – Intervalo interquartil

mín. – Mínimo

máx. – Máximo

Resumo

Introdução: A Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC) é uma das principais causas de morbi e mortalidade a nível mundial. O seu reconhecimento precoce e o enquadramento epidemiológico e clínico podem obviar um desfecho potencialmente fatal. A identificação precoce dessas características poderá constituir um passo fundamental na redução da mortalidade, ao potenciar uma abordagem terapêutica mais eficaz.

Objetivos: Procuramos efetuar um enquadramento epidemiológico, avaliar o impacto de vários fatores de risco conhecidos na evolução clínica e prognóstico de doentes imunocompetentes admitidos por PAC, e identificar preditores independentes de mortalidade nesta população.

Métodos: O nosso estudo retrospectivo incluiu a consulta de 225 processos clínicos de doentes, admitidos no Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) por PAC, de Janeiro a Dezembro de 2011. Procedeu-se à colheita de dados epidemiológicos, clínicos e referentes à opção terapêutica e às mortalidades precoce (primeiros 30 dias após a alta) e tardia (entre os 30 e 60 dias subsequentes à mesma). Averiguamos ainda a realização das vacinações anti-*influenza* e anti-pneumocócica no pós-internamento e a ocorrência de novos episódios de PAC. Na avaliação estatística, entre outras metodologias, recorreremos à regressão de *Cox*, no sentido de analisarmos a contribuição desses dados para o prognóstico dos doentes.

Resultados: A nossa Amostra Médica incluiu assim 225 doentes. A mortalidade total foi de 7,6%. Os doentes com mais de 65 anos (53,8%) e com *score* de gravidade 2 segundo o CURB-65 (24,9%) foram os que mais contribuíram para o desfecho fatal.

Outros fatores estiveram associados a um pior prognóstico: sexo masculino, presença de comorbilidades, história de infecções prévias do trato respiratório, realização de antibioterapia prévia, menor duração da sintomatologia, do internamento e das antibioterapias endovenosa e oral, atingimento pulmonar bilateral, identificação dos microrganismos *Klebsiella Pneumoniae* e *Acinetobacter Baumannii* e ausência de antibioterapia com um macrólido e a associação penicilina / inibidor das β -lactamases. No entanto, a análise da regressão de *Cox* demonstrou não existir uma associação significativa do ponto de vista estatístico.

Conclusão: Este estudo sugere que, entre outros fatores, a idade avançada e um *score* de gravidade clínica superior constituem marcadores de mau prognóstico em doentes com PAC. Estes dados reforçam a necessidade de otimização da abordagem inicial e posterior acompanhamento dos doentes. A aposta na prevenção dos fatores de risco e a melhoria da adesão às campanhas de vacinação poderão assumir um papel crucial nesse sentido.

Palavras-Chave: Pneumonia Adquirida na Comunidade, epidemiologia, gravidade, fatores de risco, aspetos clínicos, evolução clínica, prognóstico.

Abstract

Background: Acquired Community Pneumonia (CAP) is a major cause of morbidity and mortality worldwide. Its early recognition and clinical and epidemiological scope can overcome a potentially fatal outcome. Prompt identification of these features can be a key step to reduce mortality and to promote a more effective therapeutic approach.

Aims: We seek to carry out an epidemiological study to assess the impact of various known risk factors on the clinical course and prognosis of immunocompetent patients hospitalized for CAP, as well as to identify independent predictors of mortality in this population.

Methods: Our retrospective study included 225 clinical files of patients admitted at the Pneumology Unit of the Hospital of University of Coimbra by CAP, from January to December of 2011. We proceeded to the collection of epidemiological, clinical and therapeutic data, regarding to early (first 30 days after discharge) and late mortality (between 30 and 60 days after discharge). We also investigate the realization of *influenza* and pneumococcal vaccination, post-hospitalization, and the occurrence of new episodes of CAP. For statistical analysis, among other methods, we used the Cox regression in order to evaluate the contribution of these data to the prognosis.

Results: Our Medical Sample comprised 225 patients. The overall mortality was 7.6%. Patients older than 65 years (53.8%), with a severity score by CURB-65 of 2 (24.9%) were the main contributors to the poor outcome. Other factors were associated with a worse prognosis: male, presence of comorbidities, history of previous respiratory tract infections or antibiotic treatment for the same episode of CAP, shorter duration of symptoms, hospitalization and intravenous and oral antibiotic therapy, presence of

bilateral pulmonary involvement, etiologic diagnosis of *Klebsiella Pneumoniae* and *Acinetobacter Baumannii*, and absence of antibiotic therapy with a macrolide and the association of penicillin and β -lactamase inhibitor. However, Cox regression analysis didn't show a statistical significant association.

Conclusion: This study suggests that, among other factors, advanced age and a high clinical severity score are markers of poor prognosis in patients with CAP. These findings reinforce the need of protocol optimization in the patient care, in order to improve prognosis. The focus on prevention of risk factors and the increase of vaccination adherence may play a crucial role.

Key words: Community Acquired Pneumonia, epidemiology, severity, risk factors, clinical aspects, clinical evolution, prognosis.

Introdução

A Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC) constitui ainda uma causa *major* de morbi e mortalidade [1,2]. O largo espectro de sintomatologia inaugural e a potencial fatalidade contribuem para que esta patologia seja ainda algo enigmática [3]. De facto, apesar dos avanços preventivos e terapêuticos [4], esta afeção constitui a principal causa de morte por doença infecciosa a nível mundial [5,6], assumindo a quarta posição entre os idosos [6]. O aumento da esperança média de vida e da prevalência de doenças crónicas não transmissíveis têm contribuído para o acréscimo do número de internamentos por PAC [7,8]. Em Portugal, esta doença contribuiu para uma taxa de letalidade de 17,3%, entre 1998 e 2000, representando 3,7% do total de internamentos em instituições do Sistema Nacional de Saúde, em adultos, nos nove anos seguintes [9,10].

A incidência da PAC aumenta nos indivíduos idosos portadores de comorbilidades [9,11]. Os grupos etários mais avançados são assim os mais comumente atingidos, constituindo a idade um fator de risco para o desenvolvimento da doença [5]. O sexo masculino é igualmente o mais representativo [12]. De entre as doenças co-existentes, destacam-se a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC), a Diabetes *Mellitus* [DM], a Insuficiência Renal (IR), a Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC), a doença coronária, as neoplasias e as doenças neurológica e hepática crónicas [13]. À luz de alguns estudos, a idade e as comorbilidades estão associadas a uma clínica mais grave e, subsequentemente, a uma maior mortalidade [13,14]. Segundo *Fine* [14], os fatores de risco supracitados têm um papel prognóstico significativo. Várias outras variáveis foram identificadas como tendo influência negativa na sobrevida destes doentes, nomeadamente as infeções prévias do trato respiratório, o alcoolismo, o

tabagismo, a obesidade mórbida, as alterações da consciência, a gravidade da doença, a falência terapêutica e a presença de alterações bilaterais na radiografia torácica [1,14-22]. O *score* de gravidade CURB-65 mostrou-se útil na avaliação preditiva da mortalidade [23]. Por outro lado, o isolamento dos microrganismos *Legionella* e *Pseudomonas Aeruginosa* revelou igualmente estar associado a uma maior mortalidade [13,24]. Como parâmetros favoráveis, destacamos a administração de corticoterapia, sobretudo em casos de PAC grave [25]; e a realização das vacinações anti-*influenza* e anti-pneumocócica [26,27]. No que concerne à antibioterapia, não existe consenso quanto à utilização das diferentes classes farmacológicas, usadas em monoterapia ou em associação. *Lodise* [28] destacou a superioridade de eficácia da combinação de um β -lactâmico com a azitromicina relativamente à levofloxacina, em doentes mais graves. Todavia, no mesmo tipo de situações, a eficácia da levofloxacina não mostrou ser inferior à da sua associação com ceftriaxone [29]. Um estudo delineado por *Finch* [30] destacou a moxifloxacina como sendo o antibiótico com maior impacto na redução do tempo de internamento e da mortalidade.

O conhecimento dos fatores de risco que determinam um pior desfecho nos doentes com PAC poderá ajudar na abordagem médica inicial. Esta deve incluir a definição da gravidade da patologia à data de admissão hospitalar, bem como a perspetivação do risco de mortalidade. Estas considerações são fundamentais para a gestão de recursos, com enfoque no processo decisional relativo à necessidade de hospitalização e à administração da antibioterapia.

O objetivo primário deste trabalho consistiu na determinação de preditores independentes de mortalidade em doentes imunocompetentes com PAC, admitidos no CHUC, e assim permitir uma melhor clarificação desta entidade nosológica. Para tal,

várias variáveis foram analisadas no que concerne à sua capacidade de prever a gravidade da PAC e de monitorizar a resposta da mesma ao tratamento utilizado. Foi também alvo do estudo a realização de um enquadramento epidemiológico relativo à vacinação anti-gripal e/ou anti-pneumocócica e à eventual ocorrência de novos episódios desta patologia, após o internamento.

Doentes e Métodos

Desenho do estudo

Neste estudo retrospectivo foram analisados 225 doentes admitidos no Serviço de Pneumologia do CHUC por PAC, desde o dia 1 de Janeiro até ao dia 31 de Dezembro de 2011.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética Clínica do hospital e conduzido de acordo com a Declaração de Helsínquia, adotada pela Associação Médica Internacional em 1964 e atualizada em 2013.

Os critérios de inclusão foram: diagnóstico de PAC, como infeção ocorrente fora do ambiente hospitalar, em indivíduos não hospitalizados nem residentes em lares ou instituições equivalentes [31]; definida com base na presença de um infiltrado pulmonar de novo na radiografia torácica, associado à existência de algum critério *major* (febre ($> 37,8^{\circ}\text{C}$), tosse e expetoração), ou de dois critérios *minor* (dispneia, dor pleurítica, síndrome confusional, sinais de consolidação e leucocitose (leucócitos $> 12000/\text{mm}^3$)) [32]. Doentes com história de neoplasias de órgãos sólidos, não pulmonares, não submetidos a tratamento imunossupressor nos seis meses prévios à ocorrência do internamento, foram igualmente incluídos.

Relativamente aos critérios de exclusão, estes foram os seguintes: doentes com infeções pulmonares associadas aos cuidados de saúde (aquelas que ocorrem em indivíduos que estiveram internados em hospital de agudos por dois ou mais dias, nos noventa dias precedentes à infeção; ou que foram submetidos a antibioterapia endovenosa, quimioterapia, cuidados de feridas e hemodiálise nos trinta dias anteriores) [33]; situações de infiltrados atribuíveis a ICC, enfarte agudo do miocárdio e pneumonias pós-obstrutivas no contexto de neoplasias pulmonares, ou de

imunocomprometimento (derivadas da presença de leucopenia ($< 1000/\text{mm}^3$) ou neutropenia ($< 500/\text{mm}^3$), infecção severa pelo vírus da imunodeficiência humana (CD4 < 100), transplantação de medula óssea ou órgão sólido, ou tratamento prévio com corticoesteróides) [33].

Recolha de dados

Os dados foram obtidos através da consulta dos processos clínicos e do contacto telefónico com os doentes ou os seus familiares. As variáveis analisadas foram as características sócio-demográficas e clínicas (idade, sexo, história prévia de infeções respiratórias, comorbilidades e seu eventual agravamento, gravidade inicial segundo o *score* CURB-65, presença de alterações da consciência e de bronquiectasias, achados radiográficos, seu padrão de atingimento e posterior evolução, tipo de microrganismo envolvido, realização prévia de vacinação anti-*influenza* e/ou anti-pneumocócica, administração de corticoterapia, antibioterapia aplicada, antes e durante o internamento, eventual mudança terapêutica, durações da sintomatologia, das terapêuticas endovenosa e oral e do internamento, e mortalidade ocorrente durante este e nos trinta e sessenta dias subsequentes à data de alta hospitalar (mortalidades precoce e tardia, respetivamente)), bem como, os hábitos tabágicos e alcoólicos. Informações relativas à realização da vacinação mencionada e à ocorrência de novos episódios de PAC ou de morte após o ano de 2011, foram igualmente alvo de análise.

Os doentes foram categorizados em três grupos etários: idade ≤ 30 anos, idade compreendida entre 31 e 64 anos ou idade ≥ 65 anos. A gravidade do quadro clínico à data de apresentação hospitalar foi aferida, sempre que possível, através do *score* CURB-65. Este engloba cinco parâmetros: confusão, ureia (BUN > 7 mmol/L), frequência respiratória (> 30 cr/minuto), pressão sanguínea sistólica (< 90 mmHg) e

diastólica (≤ 60 mmHg) e idade (≥ 65 anos) [34]. Os doentes foram desta forma estratificados em diferentes grupos de risco, 0, 1, 2, 3, 4 ou 5, de acordo com a gravidade clínica. A sua evolução foi avaliada através de parâmetros como: evolução radiológica e ocorrência de agravamento de comorbilidades. Já o prognóstico foi determinado com base nas mortalidades durante o internamento, precoce e tardia.

Análise estatística

Na análise estatística usou-se o SPSS, versão 17 para o Windows® (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). Para dados qualitativos, os resultados foram expressos como frequências e percentagens; e para variáveis quantitativas não paramétricas, foi usada a mediana e o intervalo interquartil (IIQ). O teste de correlação *de Spearman* foi usado para averiguar a existência de correlação entre variáveis quantitativas e qualitativas; e a medição *Phi and Cramer's V* e o teste Qui-quadrado da Independência para avaliar a presença de associação entre variáveis qualitativas categóricas.

A sobrevida foi estimada pelo método de *Kaplan-Meier* e comparada usando o teste *Log-rank*, avaliando-se a mortalidade total (mortalidade no internamento e nos sessenta dias subsequentes ao mesmo) em relação às variáveis grupos etários e gravidade da PAC. O tempo de sobrevida foi definido desde a data de admissão até à morte.

Para avaliar as variáveis com valor prognóstico, usou-se o modelo de regressão de *Cox*. Foram testadas as consideradas clinicamente relevantes: idade, sexo, duração da sintomatologia, número e tipo de comorbilidades presentes, hábitos alcoólicos e tabágicos, gravidade da PAC, alterações da consciência, achados radiográficos, tipo de atingimento pulmonar, evolução radiográfica, diagnóstico etiológico, antibioterapia prévia ao internamento, antibioterapias endovenosa e oral administradas durante o

internamento e suas durações, número de dias de internamento, existência de mudança terapêutica, realização de corticoterapia, história de vacinação anti-gripal e/ou anti-pneumocócica ou de infecções respiratórias, e agravamento das comorbidades.

Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

A população global de 225 doentes apresentava uma mediana de idades de 67 anos (IIQ: 32) (limites etários compreendidos entre 15 e 92 anos), sendo que mais de metade destes (53,8%) se incluía no grupo etário ≥ 65 anos (Quadro I). O sexo masculino foi o mais representativo (56%). A gravidade 1 do *score* CURB-65 foi a mais observada à data de admissão hospitalar (30,7%). (Quadro I). A associação entre as variáveis idade / gravidade e a mortalidade mostrou ser significativa do ponto de vista estatístico ($p < 0,05$) (Quadro I).

Quadro I: Estratificação inicial dos doentes com PAC por grupo etário e gravidade clínica segundo o score CURB-65, e mortalidade associada.

<i>Estratificação inicial dos doentes</i>	<i>Doentes - Nr.º (%)</i>	<i>Mortalidade - Nr.º</i>
Grupos etários		<i>Phi and Cramer's V=0,166; Pearson Chi-Square=6,229; p=0,044</i>
≤ 30 anos	19 (8,4)	1
Entre 31 e 64 anos	85 (37,8)	2
≥ 65 anos	121 (53,8)	14
Gravidade (CURB-65)		<i>Phi and Cramer's V=0,214; Pearson Chi-Square=10,346; p=0,035</i>
<i>Score</i> 0	65 (28,9)	1
<i>Score</i> 1	69 (30,7)	3
<i>Score</i> 2	56 (24,9)	8
<i>Score</i> 3	29 (12,9)	4
<i>Score</i> 4	6 (2,7)	1
<i>Score</i> 5	0 (0)	0

As figuras 1 e 2 representam a contribuição da idade e da gravidade da PAC na sobrevida. Na figura 1, podemos constatar que os grupos etários mais avançados, representados pelas classes “entre 31 e 64 anos” e “ ≥ 65 anos”, apresentam um maior número de dias decorridos desde a admissão hospitalar até à ocorrência da morte e uma menor taxa de sobrevida, relativamente ao grupo etário mais jovem, “ ≤ 30 anos”. Por outro lado, os doentes do grupo etário intermédio morrem mais precocemente quando

comparados com os do grupo etário mais avançado. Desta análise, podemos extrapolar que a idade avançada constitui um fator negativo no prognóstico dos doentes com PAC, ainda que os resultados não sejam estatisticamente significativos ($p=0,229$).

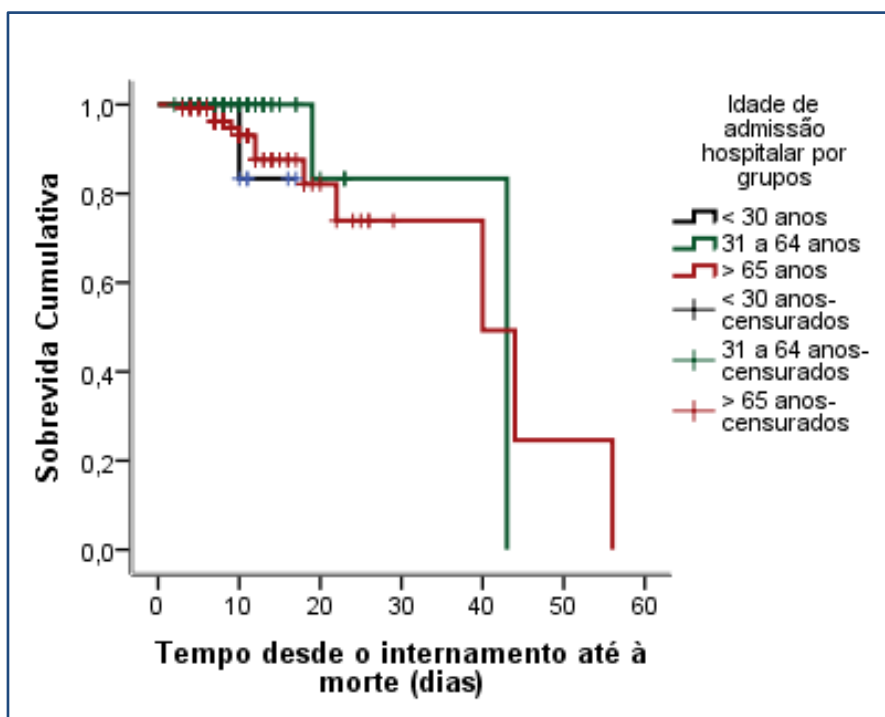


Figura 1: Taxa de sobrevivência e tempo decorrido desde o internamento até à morte, em doentes com PAC estratificados por grupos etários.

A figura 2 evidencia a influência da gravidade da PAC no prognóstico. Na apresentação clínica, os doentes com *score* igual a 2 ou 3 (consideradas intermédias), apresentam pior desfecho. Os doentes com *score* de gravidade 3 morrem mais precocemente do que os de *score* 2, o que pode ser comprovado pelo menor número de dias decorridos até à ocorrência da morte. Os de maior gravidade clínica (*score* 4) apresentam maiores taxas de sobrevivência, mas menor duração do período de tempo mediado entre a admissão hospitalar e a morte. Não obstante o facto de se ter verificado uma relação entre um *score* de gravidade clínica superior e a evidência de um pior prognóstico, os resultados estatísticos não são igualmente significativos ($p=0,595$).

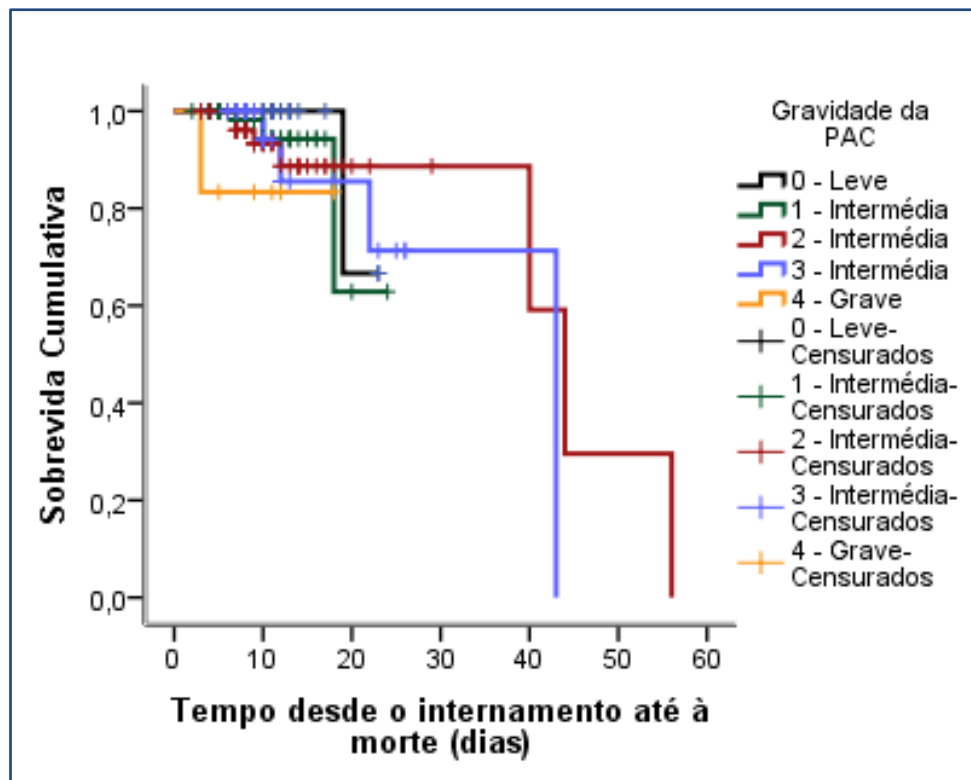


Figura 2: Taxa de sobrevivência e tempo decorrido desde o internamento até à morte, em doentes com PAC estratificados por *score* de gravidade clínica.

A duração média da sintomatologia que motivou o internamento foi de 4 dias (IQQ: 5) (valor mín. reportado equivalente a menos de 24 horas de evolução, valor máx. correspondente a 30 dias). Verificou-se a presença de uma correlação estatisticamente significativa entre uma menor duração dos sintomas e a ocorrência da mortalidade (coeficiente de correlação = - 0,145 e $p=0,048$). Uma pequena percentagem de doentes (2,7%) apresentou, no contexto da patologia, alterações da consciência. A associação entre esta variável e a mortalidade revelou-se significativa do ponto de vista estatístico (Φ and Cramer's $V=0,161$; $Pearson\ Chi-Square=5,865$; $p=0,015$).

A maioria dos doentes apresentava uma ou mais comorbilidades (78,2%) (Quadro II). De entre elas, as mais prevalentes foram as dos foros pulmonar e cardíaco, observadas em 63 e 115 casos, respetivamente (Quadro II). A bronquite crónica e a

hipertensão arterial constituíram as patologias pulmonar e cardíaca mais referidas, estando presentes em 19 e 89 doentes, respetivamente (Quadro II). Não se verificou a presença de uma associação com significado estatístico entre o número de comorbilidades e a mortalidade pela afeção em estudo (Quadro II).

Quadro II: Número e tipo de comorbilidades nos doentes hospitalizados com PAC.

<i>Número de comorbilidades</i>	<i>Doentes – Nr.º (%)</i>	<i>Mortalidade – Nr.º</i> <i>Phi and Cramer's V=0,111; Pearson</i> <i>Chi-Square=2,777; p=0,596</i>
0 comorbilidades	49 (21,8)	3
1 comorbilidade	49 (21,8)	2
2 comorbilidades	43 (19,1)	4
3 comorbilidades	45 (20,0)	3
≥ 3 comorbilidades	39 (17,3)	5
<i>Tipo de comorbilidades</i>	<i>Doentes – Nr.º</i>	<i>Mortalidade – Nr.º</i>
Pulmonares	63	9
Bronquite	19	3
DPOC*	17	2
Asma brônquica	14	0
SAOS*	6	1
Pleurisia	4	0
Sequelas de TP*	4	1
Fibrose pulmonar	3	0
Enfisema pulmonar	3	1
Pneumonite de HS*	1	0
Síndrome de ICR*	1	0
Síndrome H-O*	1	0
Síndrome restritivo	1	0
Cardíacas	115	6
Doença coronária	8	1
Hipertensão arterial	89	5
Diabetes Mellitus	32	2
Obesidade	16	0
SNC	23	4
Renais	10	2
Hepáticas	3	0
Digestivas	10	1
Neoplásicas	9	0

*DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crónica; SAOS: Síndrome da apneia obstrutiva do sono; TP: Tuberculose pulmonar; HS: Hipersensibilidade; ICR: Insuficiência cárdio-respiratória; H-O: Hipoventilação-Obesidade.

História de tabagismo e alcoolismo foi identificada em 40 (27%) e 41 (46,1%) doentes, respetivamente. Destes, 11 (7,4%) apresentavam hábitos tabágicos pesados, com uma carga tabágica ≥ 30 UMA; e 15 referiram hábitos alcoólicos marcados, com uma ingestão diária de álcool ≥ 80 gramas. Os hábitos tabágicos apresentaram uma associação estatisticamente significativa com a mortalidade (*Phi and Cramer's V*=0,283; *Pearson Chi-Square*=11,838; *p*=0,008).

A presença de antecedentes de infeções respiratórias prévias foi mencionada por 57 doentes (25,3%), e a existência de bronquiectasias por 3 deles (1,3%). Constatou-se ainda a realização das vacinações anti-*influenza* anual e anti-pneumocócica, prévia ao internamento, em 76 (43,7%) e 6 (3,4%) doentes, respetivamente.

No que concerne aos achados radiográficos e sua posterior evolução ao longo do internamento, bem como ao atingimento pulmonar, os resultados são apresentados seguidamente (Quadro III). O padrão radiológico mais frequentemente encontrado foi a condensação (42,0%) e o atingimento pulmonar unilateral (80,4%). De um total de 205 doentes com radiografia torácica compatível com PAC, uma parcela considerável destes, 143 doentes (71,1%), apresentou melhoria radiológica no decurso do internamento. Constatou-se a presença de uma associação estatisticamente significativa entre os achados / evolução radiográficos e a mortalidade. Já a associação entre o atingimento pulmonar e a mortalidade não se revelou significativa do ponto de vista estatístico (Quadro III).

A obtenção do diagnóstico etiológico foi possível em 42 doentes (18,7%). Nos casos definidos, o *Streptococcus Pneumoniae* foi o agente etiológico mais frequentemente identificado, tendo-se isolado em 13 doentes (31,0%) (Quadro IV).

Verificou-se a presença de uma associação entre o tipo de microrganismo envolvido e a mortalidade, significativa do ponto de vista estatístico (Quadro IV).

Quadro III: Achados radiográficos, evolução radiográfica e atingimento pulmonar nos doentes hospitalizados com PAC.

<i>Achado (s) radiográfico (s)</i>	<i>Doentes – Nr.º (%)</i>	<i>Mortalidade – Nr.º</i> <i>Phi and Cramer's V=0,377;</i> <i>Pearson Chi-Square=29,155;</i> <i>p=0,002</i>
Condensação	86 (42,0%)	7
Infiltrado não sistematizado	65 (31,7%)	3
Pleurisia	26 (12,7%)	1
Condensação + Pleurisia	10 (4,9%)	4
Infiltrado interstício-alveolar	6 (2,9%)	0
Infiltrado intersticial	4 (2,0%)	0
Infiltrado alveolar	2 (1,0%)	0
INS* + Pleurisia	2 (1,0%)	0
Condensação + Empiema	1 (0,5%)	1
Condensação + INS*	1 (0,5%)	0
Infiltrado alveolar + Pleurisia	1 (0,5%)	0
Infiltrado intersticial + Pleurisia	1 (0,5%)	0
<i>Evolução radiográfica</i>	<i>Doentes – Nr.º (%)</i>	<i>Mortalidade – Nr.º</i> <i>Phi and Cramer's V=0,704;</i> <i>Pearson Chi-Square=99,655;</i> <i>p=0,000</i>
Melhoria	143 (71,1%)	3
DP* com posterior resolução	35 (17,4%)	1
Melhoria, mas com alterações à data de alta	9 (4,5%)	0
Agravamento	9 (4,5%)	5
DP* complicado	3 (1,5%)	3
AP* com posterior resolução	1 (0,5%)	1
Sem alterações	1 (0,5%)	0
<i>Atingimento pulmonar</i>	<i>Doentes – Nr.º (%)</i>	<i>Mortalidade – Nr.º</i> <i>Phi and Cramer's V=-0,056;</i> <i>Pearson Chi-Square=0,710;</i> <i>p=0,400</i>
Unilateral	181 (80,4%)	15
Bilateral	44 (19,6%)	2

*INS: Infiltrado não sistematizado; DP: Derrame pleural; AP: Abscesso pulmonar.

Foi investigada a realização de antibioterapia prévia no domicílio para o processo infeccioso em estudo. Um total de 52 doentes (23,1%) efetuou antibioterapia antes do internamento, prescrita pelo médico de família ou pelo médico hospitalar, nos

casos de mais do que uma ida ao serviço de urgência. A terapêutica antibiótica mais usada foi a associação da amoxicilina com ácido clavulânico, prescrita em 16 casos.

Quadro IV: Microrganismos envolvidos no diagnóstico etiológico dos doentes com PAC.

Microrganismo (s) isolado (s)	Doentes – Nr.º (%)	Mortalidade – Nr.º <i>Phi and Cramer's V=0,823;</i> <i>Pearson Chi-Square=28,461; p=0,028</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	13 (31,0%)	0
<i>Outras espécies de Staphilococcus</i>	7 (16,7%)	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (9,5%)	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (7,1%)	1
<i>Legionella pneumophila</i>	2 (4,8%)	0
<i>Acinetobacter baumani MR</i>	2 (4,8%)	1
<i>Escherichia coli</i>	1 (2,4%)	0
<i>Espécies de Corynebacterium</i>	1 (2,4%)	0
<i>Haemophilus influenza</i>	1 (2,4%)	0
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1 (2,4%)	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (2,4%)	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (2,4%)	0
<i>Staphylococcus hominis</i>	1 (2,4%)	0
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (2,4%)	0
<i>EC + KP*</i>	1 (2,4%)	1
<i>EC MR + SA*</i>	1 (2,4%)	0
<i>LP + SP*</i>	1 (2,4%)	0

*EC + KP: *Escherichia coli* + *Klebsiella pneumoniae*; EC MR + SA: *Escherichia coli* multi-resistente + *Staphylococcus aureus*; LP + SP: *Legionella pneumophila* + *Streptococcus pneumoniae*.

A duração média da estadia hospitalar foi de 9 dias (IIQ: 5), (limites mín. e máx. de 2 e 29 dias, respetivamente). Durante o internamento, o antibiótico parenteral mais administrado foi a levofloxacina em 91 casos (41,7%) (Quadro V). Da mesma forma, a escolha da terapêutica antibiótica oral, usada *ab initio* ou não, recaiu maioritariamente no mesmo antibiótico, prescrito em 85 doentes (50,6%) (Quadro VI). Em média, ambas as terapêuticas, endovenosa e oral, foram realizadas durante 5 dias (IQ: 3) (limite mín.: 1 dia, limite máx.: 17 dias), e 4 dias (IQQ: 4) (limite mín.: 1 dia, limite máx.: 16 dias), respetivamente. A mudança do esquema terapêutico inicial ocorreu em 29 indivíduos (12,9%), 27 dos quais se encontravam a realizar antibioterapia endovenosa, e apenas 2,

antibioterapia oral. Foi constatada a existência de uma associação, não estatisticamente significativa, entre as terapêuticas administradas e a mortalidade (Quadros V e VI).

Quadro V: Tipo de antibioterapia endovenosa administrada.

<i>Antibioterapia endovenosa</i>	<i>Doentes – Nr.º (%)</i>	<i>Mortalidade – Nr.º</i> <i>Phi and Cramer's V=0,174; Pearson Chi-Square=6,809; p=0,963</i>
Levofloxacina	91 (41,7%)	8
Azitromicina e A+AC*	68 (31,2%)	4
Azitromicina + Ceftriaxona	28 (12,8%)	3
Piperacilina + Tazobactam	9 (4,1%)	0
Amoxicilina + Ácido clavulânico	6 (2,8%)	1
Claritromicina e A+AC*	4 (1,8%)	0
Meropenem	3 (1,4%)	1
Azitromicina + Ceftazidima	2 (0,9%)	0
A+AC* e Ceftazidima	1 (0,5%)	0
Cefuroxima	1 (0,5%)	0
Claritromicina + Cefotaxima	1 (0,5%)	0
Claritromicina + Ceftriaxona	1 (0,5%)	0
Levofloxacina e P+T*	1 (0,5%)	0
P+T* e Meropenem	1 (0,5%)	0
Azitromicina	1 (0,5%)	0

Quadro VI: Tipo de antibioterapia oral administrada.

<i>Antibioterapia oral</i>	<i>Doentes – Nr.º (%)</i>	<i>Mortalidade – Nr.º</i> <i>Phi and Cramer V=0,314; Pearson Chi-Square=22,211; p=0,102</i>
Levofloxacina	85 (50,6%)	5
Azitromicina e A+AC*	26 (15,5%)	0
Azitromicina	21 (12,5%)	1
Amoxicilina + Ácido clavulânico	21 (12,5%)	1
Claritromicina e A+AC*	3 (1,8%)	0
Azitromicina + Cefuroxima	2 (1,2%)	0
Claritromicina	2 (1,2%)	0
Cefuroxima	2 (1,2%)	0
Sulfametoxazol + Trimetropim	1 (0,6%)	0
Azitromicina + Cefixima	1 (0,6%)	0
Azitromicina + Ceftriaxona	1 (0,6%)	0
Azitromicina + Levofloxacina	1 (0,6%)	0
Doxiciclina	1 (0,6%)	0
Metronidazol	1 (0,6%)	1

*A+AC: Amoxicilina + Ácido clavulânico; P+T: Piperacilina + Tazobactam.

Em termos gerais, a terapêutica antibiótica global recaiu maioritariamente numa fluoroquinolona (levofloxacina) (42,7%), tendo-se constatado a presença de uma associação estatisticamente significativa entre esta variável e a mortalidade (Quadro VII).

Quadro VII: Classes de antibióticos administradas.

<i>Antibioterapia global</i>	<i>Doentes – Nr.º (%)</i>	<i>Mortalidade – Nr.º</i> <i>Phi and Cramer V=0,324; Pearson Chi-Square=23,668; p=0,034</i>
Fluoroquinolona	96 (42,7%)	8
Macrólido + Penicilina / Inibidor das β -lactamases	71 (31,6%)	2
Macrólido + Cefalosporina	32 (14,2%)	3
Penicilina / Inibidor das β -lactamases	11 (4,9%)	1
Penicilina / Inibidor das β -lactamases + Fluoroquinolona	4 (1,8%)	0
Carbapenem	3 (1,3%)	1
Macrólido + Penicilina / Inibidor das β -lactamases + Fluoroquinolona	2 (0,9%)	1
Cefalosporina	1 (0,4%)	0
Penicilina / Inibidor das β -lactamases + Carbapenem	1 (0,4%)	0
Macrólido + Fluoroquinolona	1 (0,4%)	0
Fluoroquinolona + Penicilina	1 (0,4%)	0
Sulfametoxazol + Trimetropim	1 (0,4%)	0
Penicilina / Inibidor das β -lactamases + Macrólido + Metronidazol	1 (0,4%)	1

A administração de corticoterapia, como terapêutica adjuvante, foi utilizada em 54 doentes (24,0%).

Quanto às comorbilidades, a sua descompensação ocorreu em 39 doentes (17,3%). O agravamento pulmonar foi o mais representativo, afetando 12 deles (Quadro VIII). A associação entre o agravamento das comorbilidades e a mortalidade mostrou ser estatisticamente significativa (*Phi and Cramer's V=0,224; Pearson Chi-Square=11,340; p=0,001*).

Quadro VIII: Tipo de descompensação das comorbilidades.

<i>Descompensação das comorbilidades</i>	<i>Doentes – Nr.º (%)</i>	<i>Mortalidade – Nr.º</i>
Pulmonar	12 (25,5%)	9
Cardíaca	9 (19,1%)	3
DM*	8 (17,0%)	2
Renal	4 (8,5%)	0
Sépsis	2 (4,3%)	0
HTA*	1 (2,1%)	0
Insuficiência venosa	1 (2,1%)	0
Cardíaca + Pulmonar	3 (6,4%)	1
Cardíaca + DM*	1 (2,1%)	0
Cardíaca + Renal	1 (2,1%)	0
Pulmonar + Doença neurodegenerativa	1 (2,1%)	1
Pulmonar + Hepática	1 (2,1%)	0
HTA* + DM*	1 (2,1%)	0
Renal + DM*	1 (2,1%)	0
Cardíaca + Renal + DM*	1 (2,1%)	0

*DM: Diabetes *mellitus*; HTA: Hipertensão arterial.

O prognóstico da PAC foi negativo em 17 doentes (7,6%), com 13 falecidos durante o internamento e 4 após o mesmo. Este último valor reportou-se ao período de tempo compreendido entre os 30 e os 60 dias seguintes à data de alta hospitalar (mortalidade tardia). Nenhum doente faleceu nos primeiros 30 dias após a saída do hospital (mortalidade precoce). Após a alta, 52 doentes realizaram terapêutica antibiótica em ambulatório (24,5%), sendo o antibiótico mais prescrito a associação da amoxicilina com ácido clavulânico (16 doentes).

Quanto à vacinação anti-*influenza* no pós-internamento, 102 indivíduos referiram iniciar ou continuar a sua realização anual (48,1%). Já a vacinação anti-pneumocócica foi efetuada apenas por 62 doentes (29,2%). A ocorrência de novos episódios de PAC, após os primeiros 60 dias da alta hospitalar, foi identificada em 21 doentes (10,1%). Ainda a partir deste mesmo marco temporal até ao presente, 12 doentes vieram a falecer de várias outras causas que não PAC (5,8%).

O Quadro IX mostra os fatores prognósticos analisados. De entre estes, pela regressão de *Cox*, constatou-se que uma idade mais avançada, o sexo masculino, a existência de comorbilidades, uma menor duração dos sintomas, um maior *score* de gravidade clínica, a presença de infecções respiratórias prévias, a presença de atingimento pulmonar bilateral, uma menor duração do internamento e das terapêuticas antibióticas endovenosa e oral, a realização de antibioterapia prévia, a presença de infecção por *Klebsiella Pneumoniae* e *Acinetobacter Baumannii*, e a ausência de administração da associação antibiótica com macrólido e penicilina/inibidor das β -lactamases, apresentam uma influência negativa no prognóstico dos doentes com PAC. Todavia, podemos verificar que estes resultados não são estatisticamente significativos, o que se pode comprovar pelos valores de *p* apresentados (Quadro IX).

Quadro IX: Fatores prognósticos nos doentes hospitalizados com PAC.

<i>Variável</i>	<i>Coefficiente de Cox</i>	<i>HR (IC 95%)</i>	<i>Valor de p</i>
Idade mais avançada*	0,025	1,03 (0,989-1,064)	0,174
Sexo masculino	0,097	1,10 (0,380-3,192)	0,859
Ausência de comorbilidades	-0,128	0,89 (0,274-2,818)	0,829
Maior duração dos sintomas*	-0,093	0,91 (0,765-1,085)	0,297
Maior <i>score</i> de gravidade	0,357	1,43 (0,845-2,417)	0,183
Ausência de IRP	-0,358	0,70 (0,183-2,664)	0,600
Atingimento pulmonar unilateral	-0,542	0,58 (0,129-2,612)	0,479
Maior duração do internamento*	-0,088	0,92 (0,826-1,014)	0,091
Maior duração da Ab endovenosa*	-0,017	0,98 (0,839-1,153)	0,836
Maior duração da Ab oral*	-0,001	1,00 (0,802-1,245)	0,996
Ausência de Ab prévia	-0,317	0,73 (0,159-3,336)	0,683
Ausência de infecção por KP	-3,070	0,05 (0,000-72165266297)	0,830
Ausência de infecção por AB	-3,060	0,85 (0,000-8,669E ¹²)	0,855
Ausência de realização de Ab com M+P/IBL	0,273	1,31 (0,435-3,962)	0,629

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; IRP: infecções respiratórias prévias; KP: *Klebsiella Pneumoniae*; AB: *Acinetobacter Baumannii*; Ab: antibioterapia.

* Idade avançada: \uparrow 1 ano \uparrow 1.03x risco de morte, \downarrow duração dos sintomas \uparrow 0,91x risco de morte, \uparrow 1 valor no *score* de gravidade \uparrow 1,43x risco de morte, \downarrow duração do internamento \uparrow 0,92x risco de morte, \downarrow durações das antibioterapias endovenosa e oral \uparrow 0,98x e 1,00x risco de morte, respetivamente.

Discussão

A PAC constitui a principal causa de morte devido a doença infecciosa nos países desenvolvidos [35]. Anualmente, contribui para um número de hospitalizações cada vez mais avultado [7,8]. O conhecimento do seu prognóstico e a sua categorização em diferentes grupos de risco são fundamentais para a acção médica. Possibilitam a transmissão de informações mais fidedignas aos doentes, relativas ao seu *outcome*, na medida em que quantificam a probabilidade de ocorrência de eventos adversos (complicações no decurso do internamento e morte). Facilitam assim a tomada de decisões relativamente ao local mais apropriado de tratamento, à abordagem médica a delinear e à intensidade que deve ser empregue na realização dos testes diagnósticos e na administração da terapêutica antibiótica.

No nosso trabalho, a taxa de mortalidade obtida foi de 7,6%, valor baixo quando comparado com o de outras séries de estudos [1,3]. Este valor permite constatar os esforços que têm vindo a ser desenvolvidos na abordagem aos doentes com PAC.

Os resultados do presente estudo revelaram que a idade e o *score* de gravidade dos doentes admitidos com PAC constituem fatores com influência negativa no seu prognóstico. Embora sem significado estatístico (Quadro IX), verificou-se que idade mais avançada e *score* de gravidade superior estão associados a uma maior probabilidade de ocorrência de um desfecho negativo. Estes dados podem ser corroborados pelas conclusões de outros trabalhos [1-3,36]. Não obstante estas considerações, a maioria dos doentes admitidos apresentava um *score* de gravidade clínica igual a 0 ou 1 (Quadro I), o que parece atribuir algum peso à presença de comorbilidades na decisão de internamento hospitalar. A existência dessas doenças pode ter constituído um fator de enviesamento do estudo, uma vez que motivou o

internamento de doentes com um *score* de gravidade baixo, que, à partida, não culminaria no tratamento em ambiente hospitalar. A capacidade de adesão à terapêutica e a qualidade do apoio domiciliário podem igualmente ter pesado nesse processo decisional. Assim, apesar de prático e útil na triagem inicial, o *score* CURB-65 parece não ser suficiente, por si só, para a classificação da gravidade dos quadros clínicos de PAC.

Curiosamente, constatou-se que o *score* 4 foi o que apresentou maiores taxas de sobrevivência, ainda que menor duração do internamento até à ocorrência da morte, nos raros casos de fatalidade (Figura 2). Esta situação pode ser justificada pela presença de um pequeno número de doentes com PAC grave na nossa amostra. Por outro lado, a definição de uma maior severidade à data de apresentação clínica pode ter preconizado a instituição de uma abordagem *ab initio* muito mais intensiva, com melhores resultados prognósticos. Os *scores* 2 e 3, de gravidade intermédia, foram os que mais contribuíram para a mortalidade, situação que poderá ser resultante do facto de estas classes serem representadas por doentes mais idosos, com um maior número de comorbilidades (Figura 2). Esta última consideração vai de encontro às conclusões de um recente estudo coreano [37].

Apenas 49 dos doentes admitidos eram previamente saudáveis, o que exalta o aumento da prevalência de doenças crónicas, associado a um índice de envelhecimento cada vez mais acentuado. A presença de comorbilidades associou-se a um pior prognóstico, para além de ter representado a força propulsora da decisão de internamento na maioria dos doentes, como foi mencionado anteriormente. O valor de *p* não é, no entanto, significativo do ponto de vista estatístico (Quadro IX). Estas considerações são corroboradas pelo estudo desenvolvido por *Alicia* [7]. Pelo contrário,

no estudo de *Rello* [11], à exceção das situações de imunossupressão, as comorbilidades não influenciaram o *outcome* da PAC.

O género masculino e uma menor duração da sintomatologia clínica estiveram igualmente associados a um pior prognóstico, não sendo o seu valor estatístico significativo (Quadro IX). Esta última situação poderá ser explicada pela presença de quadros clínicos mais severos, que alertam os doentes e os seus familiares, motivando o recurso mais precoce ao hospital.

Quanto aos antecedentes pessoais, a ausência de relato de história prévia de infeções do trato respiratório constituiu um fator com influência positiva no prognóstico, não sendo o resultado, contudo, estatisticamente significativo (Quadro IX). Um artigo elaborado por *Hedlund* [16], em 1992, demonstrou essa mesma evidência.

No que diz respeito ao atingimento pulmonar e de acordo com *Fine* [1], o nosso estudo constatou que a presença de alterações pulmonares restritas a um único pulmão representa um fator de melhor prognóstico, quando comparada com a existência de uma afeção bilateral. Mais uma vez, o valor de p não foi significativo (Quadro IX). Não se verificou a associação de um padrão ou evolução radiográficos específicos a uma maior mortalidade, através do método de regressão de *Cox*.

Uma menor duração do internamento e das antibióterapias endovenosa e oral esteve associada a um *outcome* mais sombrio, ainda que sem significado estatístico (Quadro IX). Dessa forma, a abordagem mais prolongada aos doentes hospitalizados com PAC parece ter contribuído para debelar o processo infeccioso mais eficazmente.

A ausência de realização de antibióterapia prévia representa um aspeto positivo na análise prognóstica (Quadro IX). De facto, a sua instituição pode camuflar a sintomatologia inicial e atrasar o diagnóstico definitivo de PAC, dificultando a

identificação do agente etiológico em questão e/ou impossibilitando a administração de uma terapêutica mais dirigida, consequentemente com melhores resultados.

A identificação dos microrganismos *Klebsiella Pneumoniae* e *Acinetobacter Baumannii* parece predizer a ocorrência de uma maior taxa de mortalidade, embora o valor de *p* não seja significativo (Quadro IX). Não obstante, o diagnóstico etiológico foi possível em apenas 42 doentes, o que denota ainda a existência de algumas falhas nos testes microbiológicos, aplicados numa minoria de doentes. Normalmente, estes microrganismos são identificados em infecções associadas aos cuidados de saúde ou no contexto da presença de algum déficit imunitário, proporcionado por situações de alcoolismo, IR, DPOC e DM.

Relativamente às classes farmacológicas usadas, chegou-se à conclusão, não estatisticamente significativa, de que a ausência de realização da associação antibiótica com um macrólido (azitromicina ou claritromicina) e uma penicilina/inibidor das β -lactamases (amoxicilina e ácido clavulânico ou piperacilina e tazobactam) favorece um pior prognóstico (Quadro IX). Dessa forma, podemos inferir que a sua prescrição, sobretudo no contexto de PAC mais grave, permite a obtenção de um desfecho mais favorável, o que está de acordo com as guidelines britânicas [38]. Outra investigação demonstrou mesmo uma redução média de 2,5 dias de internamento com o uso de macrólidos na associação terapêutica [39]. Assim, a combinação supracitada foi a que apresentou maior impacto prognóstico.

As variáveis referentes aos hábitos tabágicos e alcoólicos, à vacinação anti-*influenzae*/anti-pneumocócica prévias, à presença de alterações da consciência, ao tipo de achados radiográficos e sua posterior evolução, à realização de terapêutica corticóide e à ocorrência de falência terapêutica ou agravamento das comorbilidades, foram

igualmente avaliadas pelo método de regressão de *Cox*, não se tendo verificado a existência de uma associação destas com o prognóstico da PAC. Deve-se ressaltar, no entanto, a administração de corticoterapia num grande número de doentes da nossa Amostra Médica. Esta decisão pode ser justificada pela presença de um número considerável de doentes com DPOC, nos quais foi introduzida esta terapêutica adjuvante numa perspectiva de impedimento do agravamento da doença de base.

Ao longo do trabalho, foi verificada a presença de associações estatisticamente significativas entre algumas variáveis e a mortalidade, através do teste Qui-quadrado da Independência e da medição *Phi and Cramer's V*. Contudo, esses resultados não foram posteriormente corroborados pelos resultantes da aplicação do modelo de regressão de *Cox*.

Limitações

Nas variáveis da nossa base de dados, faltava informação relativa a alguns doentes, o que podia ter sido relevante para um melhor esclarecimento do seu papel na evolução clínica e prognóstico dos doentes com PAC.

Na população em estudo, observou-se a ocorrência de um desfecho fatal num número reduzido de doentes, facto este que poderá ter subvalorizado o valor prognóstico de algumas variáveis. Um estudo retrospectivo mais abrangente poderia ter sido levado a cabo, no sentido de colmatar essa limitação.

Conclusão

Este estudo concluiu que existem vários parâmetros epidemiológicos e clínicos com carácter prognóstico negativo em doentes com diagnóstico primário de PAC. Doentes idosos, do sexo masculino, com comorbilidades, história de infeções

respiratórias prévias e de realização de antibioterapia recente no contexto da mesma infeção pulmonar, apresentam maior risco de morte. Da mesma forma, a presença de um maior *score* de gravidade, de uma menor duração da sintomatologia, de um atingimento pulmonar bilateral, e de um internamento e ciclo de antibioterapia endovenosa e/ou oral mais curtos; a identificação etiológica dos microrganismos *Klebsiella Pneumoniae* e *Acinetobacter Baumannii*; e a ausência de administração da associação de um macrólido com uma penicilina/inibidor das β -lactamases; apresentam igualmente uma influência negativa no prognóstico.

Estes dados reforçam a necessidade de uma otimização da abordagem a estes doentes. As considerações prognósticas à entrada hospitalar podem ser úteis na triagem de decisões, direcionando-se assim os cuidados prestados. Este conhecimento é deveras importante para o aperfeiçoamento dos serviços médicos, dos pontos de vista clínico e investigacional. Outro aspeto importante prende-se com a aplicação de medidas preventivas, baseadas na tentativa de eliminação dos fatores de risco, no controlo das comorbilidades e na necessidade de maior divulgação dos benefícios da vacinação.

Agradecimentos

Agradeço à minha Orientadora Dra. Maria Alcide Marques, pela oportunidade que me deu de desenvolver este trabalho e pela constante disponibilidade e ajuda demonstradas ao longo do mesmo; ao Sr. Professor Doutor Carlos Robalo Cordeiro pela simpatia e disponibilidade com que me possibilitou aceder ao seu gabinete para a realizar as chamadas telefónicas; e a toda a equipa multidisciplinar do Serviço de Pneumologia A do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, com especial atenção à D.^a Ana, que nos auxiliou em todo o processo de requisição dos processos clínicos.

Aos meus pais, irmã e amigos, deixo igualmente um profundo agradecimento pelo carinho e suporte demonstrados ao longo destes meses de dedicação à realização da Tese de Mestrado.

Referências bibliográficas

- [1] Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weisfeld LA, Kapoor WN. Prognosis and outcomes of patients with community acquired pneumonia. A meta-analysis. *The Journal of American Medical Association*. 1996; 275:134–41.
- [2] Oshimoto AY, Akamura HN, Ujimura MF, Akao SN. Severe Community-acquired Pneumonia in an Intensive Care Unit: Risk Factors for Mortality. *Internal Medicine Journal*. 2005; 44 (7):710–6.
- [3] Carvalho A, Brandão AP, Pimentel T, Ferreira MS. Pneumonias da comunidade. Experiência de um serviço de Medicina Interna. *Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna*. 2000; 7 (2):75.
- [4] Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass J. American Thoracic Society Guidelines for the Management of Adults with Diagnosis, Assessment of Severity, Antimicrobial Therapy, and Prevention. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001; 163:1730–54.
- [5] Almeida JR, Filho OFF. Community-acquired pneumonia in elderly patients: adherence to Brazilian guidelines for the treatment of pneumonia. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2000; 30:3–8.
- [6] Anon. Pneumonia and influenza data rates – United States, 1979–1994. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. Centers for Disease Control and Prevention. 1995;44: 535–7.
- [7] Fry AM, Shay DK, Holman RC, Curns AT, Anderson LJ. Trends in hospitalizations for pneumonia among persons aged 65 years or older in the United States, 1988-2002. *The Journal of American Medical Association*. 2005; 294:2712–9.
- [8] Trotter CL, Stuart JM, George R, Miller E. Increasing hospital admissions for pneumonia, England. *Emerging Infectious Disease Journal*. 2008; 14:727–33.

- [9] Froes F, Diniz A, Mesquita M, Serrado M, Nunes B. Hospital admissions of adults with community-acquired pneumonia in Portugal between 2000 and 2009. *European Respiratory Journal*. 2013; 41:1141-6.
- [10] Froes F. Pneumonia da comunidade no adulto em Portugal Continental - incidência e mortalidade dos internamentos hospitalares nos anos de 1998 a 2000. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 2003; 9:187-94.
- [11] Rello J, Rodriguez R, Jubert P, Alvarez B. Severe community-acquired pneumonia in the elderly: epidemiology and prognosis. Study Group for Severe Community-Acquired Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1996; 23(4):723-8.
- [12] Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *British Medical Journal*. 2012; 67:71-9.
- [13] Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martinez JA, Arancibia F, Mensa J, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999; 160:397-405.
- [14] 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; 336:243-50.
- [15] Farr BM. Prognosis and decisions in pneumonia. *The New England Journal of Medicine*. 1997; 336:288-9.
- [16] Hedlund JU, Ortqvist AB, Kalin M, Scalia-Tomba G, Giesecke J. Risk of pneumonia in patients previously treated in hospital for pneumonia. *Lancet*. 1992; 340:396-7.
- [17] Fernandez-Sola J, Junque A, Estruch R, Monforte R, Torres A, Urbano-Marquez A. High alcohol intake as a risk and prognostic factor for community acquired pneumonia. *The Journal of American Medical Association*. 1995; 155:1649-54.

- [18] Carstensen JM, Pershagen G, Eklund G. Mortality in relation to cigarette and pipe smoking: 16 years observation of 25,000 Swedish men. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 1987; 41:166-72.
- [19] Falguera M, Ruiz-González A, Chica I, Cabezas P, Cao G, Badia M, et al. Body mass index as prognostic factor in community-acquired pneumonia: record of the 22nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID); 2012; Lleida, Barcelona.
- [20] Lim WS, Lewis S, Macfarlane JT. Severity prediction rules in community-acquired pneumonia: a validation study. *British Medical Journal*. 2000; 55 (3):219-23.
- [21] Angus DC, Marie TJ, Obrosky DS, Clermont G, Dremsizov TT, Coley C, et al. Severe community-acquired pneumonia: use of intensive care services and evaluation of American and British Thoracic Society diagnostic criteria. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002; 166:717–23.
- [22] Torres A, Zalacaín R, Aspa J, Martín JJ, Borderías L, Puzo C, et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *British Medical Journal*. 2004; 59:960–6.
- [23] Bauer TT, Ewig S, Marre R, Suttorp N, Welte T. CAPNETZ Study Group. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *Journal of Internal Medicine*. 2006; 260 (1):93-101.
- [24] Hirani NA, Macfarlane JT. Impact of management guidelines on the outcome of severe community acquired pneumonia. *International Journal of Respiratory Medicine*. 1997; 52 (1):17-21.
- [25] Garcia-Vidal C, Calbo E, Pascual V, Ferrer C, Quintana S, Garau J. Effects of systemic steroids in patients with severe community-acquired pneumonia. *European Respiratory Journal*. 2007; 30:951-6.
- [26] Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, Rudin M, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *Lancet*. 2005; 366:1165–74.

- [27] Hutchison BG, Oxman AD, Shannon HS, Lloyd S, Altmayer CA, Thomas K. Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine. Meta-analysis. *Canadian Family Physician*. 1999; 45:2381-93.
- [28] Lodise TP, Kwa AQ, Cosler L. Comparison of β -lactam and macrolide combination therapy versus fluoroquinolone monotherapy in hospitalized veterans affairs patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2007; 51:3977-82.
- [29] Torres A, Garau J, Arvis P, Carlet J, Choudhri S, Kureishi A, et al. Moxifloxacin monotherapy is effective in hospitalized patients with community acquired pneumonia: the MOTIV study - a randomized clinical trial. *Clinical Infectious Disease*. 2008; 46:1499-509.
- [30] Finch R, Schurmann D, Collins O, Kubin R, McGivern J, Bobbaers H, et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002; 46:1746-54.
- [31] Maphee S, Papadakis M, editors. *Current Medical Diagnosis and Treatment 2011*. 50th ed, McGraw-Hill, 2010. Chapter 9, Pulmonary disorders.
- [32] Farr BM, Kaiser DL, Harrison BD, Connolly CK. Prediction of microbial etiology at admission to hospital for pneumonia from the presenting clinical features. *British Medical Journal*. 1989; 44:1031-5.
- [33] Bonten MJ, Chastre J, Craig W, Fagon JY, Hall J, Jacoby G, et al. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005; 171(4):388-416.
- [34] Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *British Medical Journal*. 2003; 58:377-82.

- [35] Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, Kumar A, Popovian R. The cost of treating community-acquired pneumonia. *Clinical Therapeutics Journal*. 1998; 20:820–37.
- [36] Dudas V, Hopefl A, Jacobs R, Guglielmo, BJ. Antimicrobial selection for hospitalized patients with presumed community-acquired pneumonia: A survey of nonteaching US community hospitals. *Annals of Pharmacotherapy Journal*. 2000; 34:446-52.
- [37] Kim HI, Kim SW, Chang HH, Cha SI, Lee JH, Ki HK, et al. Mortality of community-acquired pneumonia in Korea: assessed with the pneumonia severity index and the CURB-65 score. *Journal of Korean Medical Science*. 2013; 28 (9):1276–82.
- [38] Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update. *British Medical Journal*. 2009; 64.
- [39] Stahl JE, Barza M, DesJardin J, Rhonda M, Mark H. Effect of macrolides as part of empirical therapy on length of stay in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *The Journal of American Medical Association*. 1999; 159:2576-80.