



Perfil clínico, epidemiológico e etiológico de pacientes internados com pneumonia adquirida na comunidade em um hospital público do interior do Brasil

Laura Fuchs Bahlis^{1,2,3,a}, Luciano Passamani Diogo^{3,b},
Ricardo de Souza Kuchenbecker^{4,c}, Sandra Costa Fuchs^{4,d}

1. Faculdade de Medicina, Universidade do Vale do Rio dos Sinos, Campus São Leopoldo, São Leopoldo (RS) Brasil.
 2. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
 3. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
 4. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-1986-0970>
b. <http://orcid.org/0000-0001-6304-2767>
c. <http://orcid.org/0000-0002-4707-3683>
d. <http://orcid.org/0000-0001-6351-9588>

Submetido: 15 dezembro 2017.

Aprovado: 18 abril 2018.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) e no Hospital Montenegro, Montenegro (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Descrever o perfil dos pacientes, taxas de mortalidade, acurácia de escores prognósticos e fatores associados à mortalidade em pacientes com pneumonia adquirida na comunidade (PAC) em um hospital geral no Brasil. **Métodos:** Estudo de coorte envolvendo pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de PAC e necessidade de internação hospitalar entre março de 2014 e abril de 2015 em um hospital público do interior do Brasil. Foi realizada a análise multivariada mediante o modelo de regressão de Poisson com variância robusta para avaliar os fatores associados com mortalidade intra-hospitalar. **Resultados:** Foram incluídos 304 pacientes. Aproximadamente 70% dos pacientes foram classificados como graves de acordo com os critérios de gravidade utilizados. A taxa de mortalidade foi de 15,5% e a de necessidade de internação em UTI foi de 29,3%. Após a análise multivariada, os fatores associados à mortalidade intra-hospitalar foram necessidade de ventilação mecânica (OR = 3,60; IC95%: 1,85-7,47); *Charlson Comorbidity Index* > 3 (OR = 1,30; IC95%: 1,18-1,43); e *mental Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, and age > 65 years* (CURB-65) > 2 (OR = 1,46; IC95%: 1,09-1,98). A média do tempo entre a chegada do paciente na emergência e o início da antibioticoterapia foi de 10 h. **Conclusões:** A taxa de mortalidade intra-hospitalar de 15,5% e a necessidade de internação em UTI em quase um terço dos pacientes demonstram o grande impacto da PAC nos pacientes e no sistema de saúde. Indivíduos com maior carga de comorbidades prévias, CURB-65 elevado e necessidade de ventilação mecânica apresentaram pior prognóstico. Ações para reduzir o tempo até o início da antibioticoterapia podem resultar em melhores desfechos nesse grupo de pacientes.

Descritores: Infecções comunitárias adquiridas; Pneumonia; Mortalidade hospitalar; Fatores de risco.

INTRODUÇÃO

A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é uma das principais causas de morte por doenças infecciosas em todo o mundo.⁽¹⁾ É um problema de saúde pública, sendo causa de morbidade e mortalidade em todos os grupos etários.⁽²⁾ As taxas de mortalidade variam de acordo com a população e o contexto estudados, desde 1%, em pacientes ambulatoriais, até 50%, em pacientes hospitalizados.^(3,4) Taxas de mortalidade elevadas são mais frequentes em países em desenvolvimento, como Brasil, Argentina e Índia.^(5,6) A PAC é responsável por custos elevados nos serviços públicos e privados de saúde, tanto em ambulatórios, na emergência e na internação hospitalar.^(7,8) No Brasil, dados provenientes do Sistema Único de Saúde revelaram que a pneumonia foi a segunda causa de hospitalização em 2017, sendo responsável por aproximadamente 14% de todas as hospitalizações.⁽⁹⁾

Embora seja uma doença de alta incidência, com múltiplos estudos em relação a fatores de risco e

terapias disponíveis, diversas questões a respeito da PAC seguem controversas.⁽¹⁰⁾ Já foi demonstrado que o uso de diretrizes para o tratamento da pneumonia reduz o tempo de internação, a taxa de mortalidade e de complicações.⁽¹¹⁻¹³⁾ Entretanto, em um estudo recente no Brasil, foi demonstrado que pouco mais da metade dos pacientes internados em um hospital universitário foram tratados de acordo com as diretrizes vigentes.⁽¹⁴⁾ Em relação à avaliação da gravidade da doença, estudos demonstraram que a utilização exclusiva do julgamento clínico pode tanto subestimar quanto superestimar a gravidade da apresentação clínica. Essa estratégia pode resultar em hospitalizações desnecessárias, assim como em intervenções menos agressivas do que as necessárias em casos mais graves, culminando em desfechos negativos.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ Mesmo assim, foi demonstrado, em um estudo publicado em 2015, que a maioria dos médicos no Brasil utiliza apenas o julgamento clínico para a avaliação de gravidade de pacientes com PAC.⁽¹⁴⁾

É possível suspeitar que, em parte, essas desigualdades ocorrem pelo fato de que as principais diretrizes e escores

Endereço para correspondência:

Laura Fuchs Bahlis. Universidade do Vale do Rio dos Sinos, Campus São Leopoldo, Avenida Unisinos, 950, Cristo Rei, CEP 93022-750, São Leopoldo, RS, Brasil.
Tel.: 55 51 3591-1122 ou 55 51 99663-8628. E-mail: laurabahlis@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

de gravidade são baseados em grandes estudos internacionais, e, embora seja relatada uma alta incidência de PAC no Brasil, pouco é sabido a respeito de padrões microbiológicos locais e da gravidade da doença em nível regional.⁽¹⁸⁾ Dessa forma, conduzimos um estudo de coorte em pacientes com PAC, internados em um hospital do interior do Brasil, durante o período de um ano, com o objetivo de descrever o perfil dos pacientes, as taxas de mortalidade, a acurácia de escores prognósticos e os fatores associados à mortalidade intra-hospitalar nesses pacientes.

MÉTODOS

População do estudo

O presente estudo foi realizado em um hospital geral de média complexidade, com 130 leitos, localizado na cidade de Montenegro (RS). O hospital provê atendimento através do Sistema Único de Saúde para aproximadamente 160 mil habitantes, provenientes de 19 municípios circunjacentes. Em 2015, as infecções respiratórias representavam a primeira causa de hospitalização na instituição, e a taxa de mortalidade hospitalar era de 10,2%.⁽¹⁹⁾

Delineamento do estudo

Rastreamos pacientes com 14 anos ou mais com sintomas respiratórios e indicação de internação hospitalar, entre maio de 2014 e abril de 2015. A inclusão de pacientes na linha de base da coorte baseou-se em pacientes com diagnóstico clínico e radiográfico de pneumonia, para os quais foi indicada hospitalização pelo médico assistente. Excluíram-se pacientes com pneumonia nosocomial — caracterizada por hospitalização prévia nos últimos três meses, por 2 dias ou mais — pacientes provenientes de asilos ou de casas de saúde; aqueles que receberam antibióticos por via endovenosa, quimioterapia, ou tratamento de escaras nos 30 dias prévios; e aqueles que estivessem em terapia renal substitutiva. Os pacientes foram avaliados através dos seguintes escores de gravidade: *Charlson Comorbidity Index* (CCI), *mental Confusion*, *Urea*, *Respiratory rate*, *Blood pressure*, and *age > 65 years* (CURB-65) e *Pneumonia Severity Index* (PSI), a partir de dados registrados nos prontuários coletados na linha de base da coorte. No seguimento durante a hospitalização, verificou-se a evolução clínica dos pacientes, sendo o desfecho clínico determinado na alta hospitalar.

Casos de pneumonia foram caracterizados de acordo com os critérios do *Centers for Disease Control and Prevention*,⁽²⁰⁾ através de radiografia de tórax, com pelo menos um dos seguintes achados: presença de infiltrado novo ou progressivo e persistente, consolidação e/ou cavitação; e pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas: febre (> 38 °C) sem outra causa detectada; leucopenia (< 4.000 leucócitos/mm³) ou leucocitose (≥ 12.000 leucócitos/mm³); e, para adultos com 70 anos ou mais, alteração do estado mental sem outra causa identificada. Além disso, deveria haver, pelo

menos, dois dos seguintes achados: aparecimento de expectoração purulenta nova ou alteração das suas características; aumento das secreções respiratórias; aumento na frequência de aspiração; aparecimento ou agravamento da tosse, dispneia ou taquipneia; ruídos respiratórios brônquicos; agravamento das trocas gasosas (por exemplo, dessaturação de oxigênio, com relação PaO₂/FiO₂ ≤ 240); aumento da necessidade de oxigênio; ou necessidade de ventilação mecânica.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (GPPG número 150168), credenciado pelo *Office of Human Research Protections* como um conselho de revisão institucional, sendo autorizada a utilização de registros de prontuários mediante sigilo e assinatura de termo de compromisso pelos pesquisadores.

Variáveis em estudo

Dados clínicos, laboratoriais e radiológicos nas primeiras 24 h após a consulta na emergência foram obtidos através de revisão de prontuários, incluindo as seguintes variáveis: idade, sexo, procedência, FR, pressão arterial, temperatura axilar, FC, presença de confusão mental, SpO₂, comorbidades (registradas em prontuário pelo médico assistente), história de hospitalização, achados de raios-X de tórax (avaliados por um radiologista) e exames laboratoriais solicitados na emergência. Exames laboratoriais incluíram gasometria arterial, ureia, creatinina sérica, glicemia, sódio e hemograma. Registraram-se os antibióticos administrados durante a hospitalização, assim como a duração total da hospitalização, tempo de UTI e necessidade de ventilação mecânica. O desfecho principal foi mortalidade intra-hospitalar por qualquer causa, registrada em prontuário, confirmada através de revisão de alta hospitalar ou atestado de óbito, quando cabível. Nenhum paciente deixou de ser registrado ou de ter o sumário de alta preenchido pelo médico assistente em até 48 h após a alta.

É importante destacar que o manejo do paciente, a escolha do tratamento e os desfechos não sofreram nenhum tipo de intervenção do estudo, uma vez que esse foi observacional, sem nenhum tipo de contato com os pacientes ou com os médicos assistentes, que eram responsáveis por todas as decisões clínicas. Há no hospital um protocolo assistencial para o atendimento de pacientes com pneumonia, e o atendimento dos pacientes internados é realizado por um grupo de médicos do hospital, composto por cinco profissionais na época do estudo.

Análise dos dados

Os dados foram digitados no programa Excel® por dois digitadores diferentes, sendo esses posteriormente comparados para o controle de possíveis erros de digitação. Variáveis contínuas foram descritas como médias e desvios-padrão; variáveis categóricas foram descritas como frequências e proporções. A análise bivariada entre as características clínicas e a mortalidade foi realizada utilizando-se o teste t de Student para

médias e desvios-padrão ou o teste do qui-quadrado de Pearson para proporções. A análise da curva ROC foi realizada para a avaliação dos índices prognósticos. O modelo de regressão de Poisson com variância robusta foi utilizado para avaliar a relação entre as variáveis e o desfecho principal (mortalidade intra-hospitalar). Consideraram-se estatisticamente significativas as análises cujo valor bicaudal de p foi $< 0,05$.

As análises foram realizadas utilizando os programas *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) e o programa R, versão 4.0-1 (The R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria).⁽²¹⁻²⁴⁾

RESULTADOS

Entre março de 2014 e abril de 2015, foram avaliados 459 pacientes com infecção respiratória, dos quais 155 não preencheram critérios diagnósticos de PAC, e, portanto, 304 foram incluídos na análise final (Figura 1). A maior parte dos participantes era proveniente da cidade de Montenegro (69%), sendo 171 homens (56%), e a média de idade foi de $67,1 \pm 17,2$ anos. Entre os pacientes da amostra final, 150 (49%) eram portadores de asma ou DPOC (pneumopatia prévia) e 155 (51%) eram tabagistas. A média do CCI foi de $4,9 \pm 3,1$. As características dos pacientes estão apresentadas na Tabela 1.

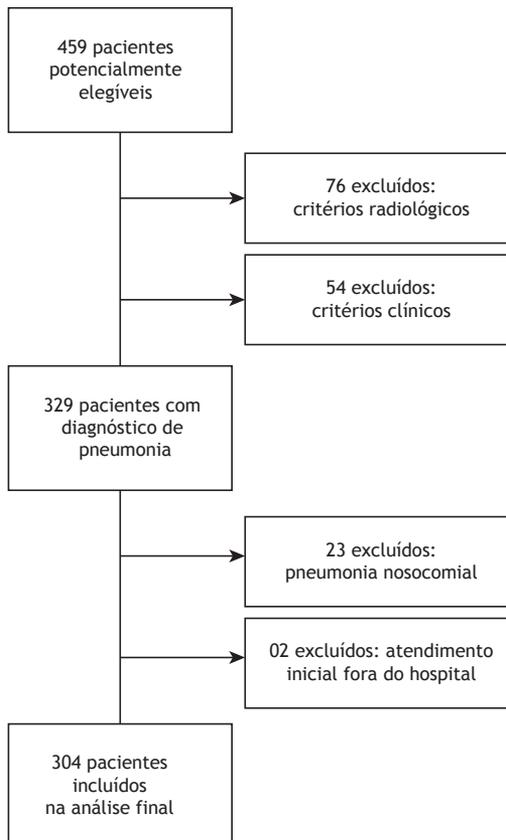


Figura 1. Fluxograma de inclusão de pacientes no estudo.

Em relação à gravidade da PAC, a média do escore CURB-65 foi de $2,2 \pm 1,1$, sendo que 71% dos pacientes foram considerados graves (CURB-65 ≥ 2). A média do PSI foi de $3,8 \pm 1,3$, sendo 74% dos pacientes considerados graves (PSI > 3). Os dois índices apresentaram boa capacidade de predição em relação à mortalidade intra-hospitalar, com área sob a curva ROC de 0,73 para o CURB-65 (IC95%: 0,66-0,80; $p < 0,001$) e de 0,75 para o PSI (IC95%: 0,68-0,82; $p < 0,001$), sem diferença estatisticamente significativa entre os índices ($p = 0,65$), conforme apresentado na Figura 2.

O tempo médio entre a chegada do paciente na emergência e o início do uso de antibióticos foi de $10,4 \pm 7,7$ h. Foram coletadas amostras para cultura (sangue ou escarro) em 101 pacientes (33%), sendo o agente infeccioso isolado em 53 pacientes (17%). O principal agente isolado foi *Streptococcus pneumoniae* (36% das culturas positivas). O principal esquema antibiótico utilizado foi amoxicilina associada a clavulanato, em 219 pacientes (72%); seguido por azitromicina, em 200 (66%).

Foi monitorada a necessidade de troca de antibióticos durante a internação, o que ocorreu em 191 (63%) dos casos. A principal alteração observada foi o acréscimo de azitromicina ao esquema antimicrobiano, mediante a avaliação clínica do médico assistente. Durante o acompanhamento, 47 (15,5%) dos pacientes evoluíram para óbito, 89 (29,3%) necessitaram tratamento em UTI, e 98 (32,2%) foram submetidos à ventilação mecânica. A média do tempo de hospitalização foi de $7,2 \pm 7,3$ dias (mediana = 5 dias).

Na análise univariada, os fatores associados ao aumento de risco para mortalidade intra-hospitalar foram: CCI > 3 (OR = 7,18; IC95%: 2,28-22,58; $p < 0,001$), CURB-65 > 2 (OR = 4,45; IC95%: 1,64-12,02; $p = 0,001$), PSI > 3 (OR = 9,05; IC95%: 1,27-64,14; $p = 0,004$), necessidade de troca de antibióticos (OR = 2,15; IC95%: 1,05-4,42; $p = 0,02$), necessidade de ventilação mecânica (OR = 6,13; IC95%: 3,33-11,28; $p < 0,001$), idade > 62 anos (OR = 6,73; IC95%: 2,35-19,34; $p < 0,001$) e paciente institucionalizado (OR = 2,82; IC95%: 1,08-7,35; $p = 0,03$).

Após a análise multivariada, os fatores que permaneceram associados à ocorrência de óbito intra-hospitalar foram necessidade de ventilação mecânica (OR = 3,58; IC95%: 1,92-6,67; $p < 0,001$); CCI > 3 (OR = 1,30; IC95%: 1,22-1,39; $p < 0,001$); e CURB-65 > 2 (OR = 1,45; IC95%: 1,05-2,00; $p = 0,04$; Tabela 2).

DISCUSSÃO

A PAC segue sendo uma das principais causas de mortalidade por doença infecciosa em todo o mundo. Embora exista uma grande quantidade de estudos internacionais a respeito do assunto, raros são os trabalhos que descrevem o impacto da doença nesses pacientes e suas características no Brasil, especialmente em unidades de internação. Em nosso

Tabela 1. Características da amostra total e dos subgrupos estudados.^a

Variáveis	Total (N = 304)	Óbito intra-hospitalar		p
		Sim (n = 47)	Não (n = 257)	
Sexo				
Masculino	171 (56,2)	28 (16,4)	143 (83,6)	0,6
Feminino	133 (43,8)	19 (14,3)	114 (85,7)	
Idade, anos	67 ± 17,3	77,5 ± 12,7	65,2 ± 17,3	0,6
Cor da pele				0,7
Branco	290 (95,4)	46 (15,9)	244 (84,1)	
Não branco	14 (4,6)	1 (7,1)	13 (92,9)	
CCI	4,9 ± 3,1	8,11 ± 2,8	4,3 ± 2,8	< 0,001
CURB-65	2,2 ± 1,1	3,0 ± 1,0	2,0 ± 1,1	< 0,001
PSI	107,2 ± 50,6	147,3 ± 32,5	99,9 ± 50,0	< 0,001
Tabagismo	155 (51,0)	23 (14,8)	132 (85,2)	0,9
Demência	65 (21,4)	23 (35,4)	42 (64,6)	< 0,001
Diabetes	46 (15,5)	8 (17,4)	132 (85,2)	0,7
Insuficiência cardíaca	71 (23,4)	15 (21,1)	56 (78,9)	0,14
Neoplasia	39 (12,8)	15 (38,5)	24 (61,5)	< 0,001
Doença renal	34 (11,2)	13 (38,2)	21 (61,8)	< 0,001
Pneumopatia crônica	150 (49,3)	23 (15,3)	127 (84,7)	1,0
Institucionalizado	22 (7,2)	7 (31,8)	15 (68,2)	0,03

CCI: *Charlson Comorbidity Index*; CURB-65: *mental Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, and age > 65 years*; e PSI: *Pneumonia Severity Index*. ^aValores expressos em n (%) ou média ± dp.

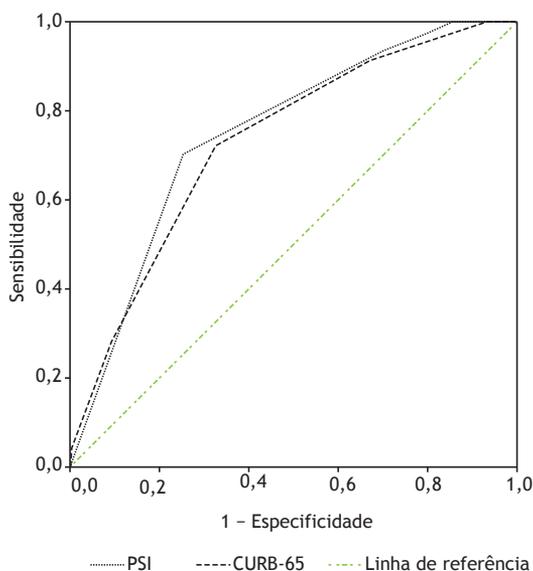


Figura 2. Curva ROC dos índices de gravidade para a predição de mortalidade intra-hospitalar. PSI: *Pneumonia Severity Index*; e CURB-65: *mental Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, and age > 65 years*.

estudo, avaliamos pacientes internados com PAC em um hospital secundário no Brasil durante um ano. A taxa de mortalidade intra-hospitalar de 15,5% demonstra o grande impacto dessa doença, sendo semelhante à encontrada em outros estudos tanto nacionais quanto internacionais.^(25,26) Além disso, houve necessidade de internação em UTI em quase um terço dos casos (29,3%), o que reforça o impacto dessa doença sobre o indivíduo e o sistema da saúde.

Em nosso estudo, não encontramos uma relação entre o tempo de início de administração de antibioticoterapia e a mortalidade, possivelmente em função do elevado tempo transcorrido até seu início (média de 10 h) e da baixa proporção de pacientes (19%) que recebeu antibioticoterapia nas 4 primeiras horas. A dificuldade de um início rápido de antibioticoterapia já fora relatada em outro estudo no Brasil.⁽²⁷⁾ No presente estudo, mesmo após a implementação de um protocolo de atendimento para pneumonia, não houve sucesso na tentativa de redução do tempo para o início da antibioticoterapia. Isso provavelmente se deve à tendência de administração de antibióticos em horários fixos pré-estipulados nas rotinas do hospital. Considerando que o início precoce do uso de medicação está relacionado com melhores desfechos, com um estudo demonstrando uma redução de até 30% de mortalidade quando a administração de antibióticos é realizada nas primeiras horas,⁽²⁸⁾ esforços no sentido de reduzir o tempo de início do tratamento são necessários.

Em um estudo recente, Rabello et al.⁽¹⁴⁾ demonstraram que apenas 40% dos médicos fez uso de algum tipo de escore prognóstico validado para avaliar pacientes com PAC, sendo ainda a avaliação clínica exclusiva a forma mais utilizada para avaliar a gravidade dos pacientes. Em nosso estudo, os escores de gravidade apresentaram um bom desempenho na predição de morte intra-hospitalar, com áreas sob a curva ROC de 0,73 para o CURB-65 e de 0,75 para o PSI, semelhante a estudos prévios e recentes internacionais.^(12,29) Esses achados reforçam a utilidade desses escores também para a população brasileira e justificam os esforços para que sejam utilizados de forma rotineira nos serviços de saúde.

Tabela 2. Fatores associados com mortalidade intra-hospitalar após a análise multivariada.

Fatores	OR (IC95%)	p
Necessidade de ventilação mecânica	3,60 (1,85-7,47)	< 0,001
CCI	1,30 (1,18-1,43)	< 0,001
CURB-65	1,46 (1,09-1,98)	0,006

CCI: *Charlson Comorbidity Index*; e CURB-65: *mental Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, and age > 65 years*.

Em relação aos fatores de risco para mortalidade, os fatores que permaneceram relacionados à mortalidade após a regressão logística foram necessidade de ventilação mecânica, assim como altos escores de CCI e CURB-65. O CCI já é considerado um bom índice preditor de mortalidade em diversos contextos, sendo um importante marcador do estado de saúde de base dos pacientes, já que avalia as comorbidades prévias em relação ao quadro infeccioso agudo. Embora já tenha sido validado em diversos contextos, inclusive em pacientes com DPOC,⁽³⁰⁾ o escore do CCI não é comumente relatado entre os fatores de risco para desfechos negativos em outros estudos sobre a PAC. O CURB-65, além de ter apresentado boa capacidade prognóstica, esteve independentemente associado com a mortalidade intra-hospitalar (OR = 1,45). Chama a atenção que o PSI não tenha apresentado significância no modelo de regressão logística, provavelmente em decorrência da sobreposição de variáveis avaliadas com o CURB-65 e o CCI. Considerando-se que o CURB-65 é muito mais simples (apenas cinco variáveis avaliadas) quando comparado ao PSI (vinte variáveis), mas com eficácia semelhante, seu uso rotineiro se justifica. Por fim, a necessidade de ventilação mecânica está amplamente relacionada com piores desfechos, provavelmente por ser um importante marcador de gravidade.

Nosso estudo tem algumas limitações. A principal delas é que este foi realizado em um único centro, com um número de pacientes relativamente pequeno. Entretanto, nosso estudo é singular, já que é um dos poucos com dados do interior do Brasil, tendo sido realizado com todos os pacientes que foram internados devido à PAC ao longo de um ano, o que é importante nessa doença, que apresenta uma variação sazonal. Não houve perdas durante o acompanhamento, e realizou-se o controle de gravidade dos pacientes, tanto em relação às doenças de base, através do CCI, quanto da doença aguda, através de PSI e CURB-65.

Em conclusão, os achados do nosso estudo, como a alta taxa de mortalidade intra-hospitalar e a necessidade de internação em UTI em quase um terço dos pacientes, reforçam o impacto da PAC sobre o sistema de saúde e sobre o indivíduo. Indivíduos com maior carga de comorbidades prévias, CURB-65 elevado e necessidade de ventilação mecânica apresentaram pior prognóstico. Por fim, foi evidenciada a demora para o início de tratamento antibiótico, mesmo em caráter hospitalar. Ações para reduzir o tempo até o início da antibioticoterapia podem resultar em melhores desfechos nesse grupo de pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Wunderink RG, Waterer GW. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1863.
2. Brown SM, Jones BE, Jephson AR, Dean NC; Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society 2007. Validation of the Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society 2007 guidelines for severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2009;37(12):3010-6.
3. Akram AR, Chalmers JD, Hill AT. Predicting mortality with severity assessment tools in out-patients with community-acquired pneumonia. *QJM*. 2011;104(10):871-9. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcr088>
4. Woodhead M, Welch CA, Harrison DA, Bellan G, Ayres JG. Community-acquired pneumonia on the intensive care unit: secondary analysis of 17,869 cases in the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care*. 2006;10 Suppl 2:S1. <https://doi.org/10.1186/cc4927>
5. Conde KA, Silva E, Silva CO, Ferreira E, Freitas FG, Castro I, et al. Differences in sepsis treatment and outcomes between public and private hospitals in Brazil: a multicenter observational study. *PLoS One*. 2013;8(6):e64790. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064790>
6. Bozza FA, Salluh JI. An urban perspective on sepsis in developing countries. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(5):290-1. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70074-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70074-8)
7. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax*. 2015;70(10):984-9. <https://doi.org/10.1136/thorajnl-2015-206780>
8. Millett ER, De Stavola BL, Quint JK, Smeeth L, Thomas SL. Risk factors for hospital admission in the 28 days following a community-acquired pneumonia diagnosis in older adults, and their contribution to increasing hospitalisation rates over time: a cohort study. *BMJ Open*. 2015;5(12):e008737. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008737>
9. Departamento de Informática do SUS - DATASUS [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2017 Dec 1]. Morbidade Hospitalar do SUS - por local de residência - Brasil. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>
10. Chalmers JD, Singanayagam A, Akram AR, Mandal P, Short PM, Choudhury G, et al. Severity assessment tools for predicting mortality in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. Systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2010;65(10):878-83. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.133280>
11. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58(5):377-82. <https://doi.org/10.1136/thorax.58.5.377>
12. 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. *N Engl J Med*. 1997;336(4):243-50. <https://doi.org/10.1056/NEJM199701233360402>
13. Ewig S, Ruiz M, Mensa J, Marcos MA, Martinez JA, Arancibia F, et al. Severe community-acquired pneumonia. Assessment of severity criteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(4):1102-8. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.4.9803114>
14. Rabello L, Conceição C, Ebecken K, Lisboa T, Bozza FA, Soares M, et al., Management of severe community-acquired pneumonia in Brazil: a secondary analysis of an international survey. *Rev Bras*

- Ter Intensiva. 2015;27(1):57-63. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20150010>
15. Menéndez R, Torres A, Zalacain R, Aspa J, Martín Villasclaras JJ, Borderías L, et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax*. 2004;59(11):960-5. <https://doi.org/10.1136/thx.2003.017756>
 16. Marti C, Garin N, Grosgrain O, Poncet A, Combescure C, Carballo S, et al. Prediction of severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2012;16(4):R141. <https://doi.org/10.1186/cc11447>
 17. Yandiola PPE, Capelastegui A, Quintana J, Diez R, Gorordo I, Bilbao A, et al. Prospective comparison of severity scores for predicting clinically relevant outcomes for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2009;135(6):1572-1579. <https://doi.org/10.1378/chest.08-2179>
 18. Donalisio MR, Arca CH, Madureira PR. Clinical, epidemiological, and etiological profile of inpatients with community-acquired pneumonia at a general hospital in the Sumaré microregion of Brazil. *J Bras Pneumol*. 2011;37(2):200-8. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132011000200010>
 19. Diogo LP, Bahlis LF, Wajner A, Waldemar FS. Decreased mortality in patients hospitalized due to respiratory diseases after installation of an intensive care unit in a secondary hospital in the interior of Brazil. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015;27(3):235-9. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20150043>
 20. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44 Suppl 2:S27-72. <https://doi.org/10.1086/511159>
 21. R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2017. Available from: <http://www.R-project.org/>
 22. R Foundation for Statistical Computing [homepage on the Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; [cited 2017 Dec 1]. Hmisc: Harrell Miscellaneous. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=Hmisc>
 23. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez JC, et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*. 2011;12:77. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-12-77>
 24. Zeileis A. Econometric Computing with HC and HAC Covariance Matrix Estimators. *J Statistic Software*. 2004;11(10):1-17. <https://doi.org/10.18637/jss.v011.i10>
 25. Silveira CD, Ferreira CS, Corrêa Rde A. Adherence to guidelines and its impact on outcomes in patients hospitalized with community-acquired pneumonia at a university hospital. *J Bras Pneumol*. 2012;38(2):148-57. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000200002>
 26. Dean NC, Bateman KA, Donnelly SM, Silver MP, Snow GL, Hale D. Improved clinical outcomes with utilization of a community-acquired pneumonia guideline. *Chest*. 2006;130(3):794-9. <https://doi.org/10.1378/chest.130.3.794>
 27. Conterno LO, Moraes FY, Silva Filho CR. Implementation of community-acquired pneumonia guidelines at a public hospital in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2011;37(2):152-9. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132011000200004>
 28. Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. *Lancet*. 2015;386(9998):1097-108. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60733-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60733-4)
 29. Ito A, Ishida T, Tokumasu H, Washio Y, Yamazaki A, Ito Y, et al. Prognostic factors in hospitalized community-acquired pneumonia: a retrospective study of a prospective observational cohort. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):78. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0424-4>
 30. Budweiser S, Harlacher M, Pfeifer M, Jörres RA. Co-morbidities and hyperinflation are independent risk factors of all-cause mortality in very severe COPD. *COPD*. 2014;11(4):388-400. <https://doi.org/10.3109/15412555.2013.836174>