

# **Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica Invasiva**

**JOANA MARIA LOPES BARROCO**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM **MEDICINA**

2016

**ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

**PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO  
MECÂNICA INVASIVA**

Joana Maria Lopes Barroco

Orientador

Dr. Arlindo Paulo de Sá Guimas

Porto, Junho de 2016

**ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

**PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO  
MECÂNICA INVASIVA**

Joana Maria Lopes Barroco

Orientador

Dr. Arlindo Paulo de Sá Guimas

Porto, Junho de 2016

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar  
para obtenção do grau de Mestre em Medicina

## **TÍTULO**

Pneumonia associada à Ventilação Mecânica Invasiva

## **ESTUDANTE**

Joana Maria Lopes Barroco  
6º Ano do Mestrado Integrado em Medicina  
Nº de aluno: 201007202  
Contacto Telefónico: +351931879181  
Correio Electrónico: joanabarroco@gmail.com

## **ORIENTADOR**

Arlindo Paulo de Sá Guimas  
Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna do Centro Hospitalar do  
Porto  
Professor Convidado de Medicina II do MIM do ICBAS/CHP

## **AFILIAÇÃO**

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto  
Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto, Portugal

Junho de 2016

# ÍNDICE

Abreviaturas	Pág. 4
Resumo	Pág. 5
Palavras-Chave	Pág. 5
Abstract	Pág. 6
Keywords	Pág. 6
Introdução	Pág. 7
Objetivos	Pág. 9
Material e Métodos	Pág. 9
Desenvolvimento	Pág. 10
Fisiopatologia e Etiologia da PAVI	Pág. 10
Epidemiologia da PAVI	Pág. 13
Diagnóstico da PAVI	Pág. 14
Critérios e Scores Diagnósticos	Pág. 14
Amostras para Diagnóstico	Pág. 16
Novas Abordagens Diagnósticas	Pág. 17
Tratamento da PAVI	Pág. 20
Prevenção da PAVI	Pág. 23
Conclusão	Pág. 27
Agradecimentos	Pág. 29
Referências Bibliográficas	Pág. 30
Anexos	Pág. 39

## ABREVIATURAS

- IACS** – Infecções Associadas aos Cuidados de Saúde
- OMS** – Organização Mundial de Saúde
- ECDC** - *European Centre for Disease Prevention and Control*
- UE** – União Europeia
- UCI** – Unidade de Cuidados Intensivos
- PAVI** – Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica Invasiva
- VMI** – Ventilação Mecânica Invasiva
- VM** – Ventilação Mecânica
- EUA** – Estados Unidos da América
- ADN** – Ácido Desoxirribonucleico
- MRSA** - *S. aureus* metilino-resistente
- CPIS** - *Clinical Pulmonary Infection Score*
- CDC** - *Centers for Disease Control and Prevention*
- ATS** - *American Thoracic Society*
- IDSA** - *Infectious Diseases Society of America*
- NHSN** - *National Health Safety Network*
- CAV/EAV**- Condições/Eventos Associadas à Ventilação
- LBA** – Lavado Bronco-Alveolar
- UFC** – Unidades Formadoras de Colónias
- PSB** – *Protected Specimen Brush*
- AET** – Aspirado Endotraqueal
- COV** - Componentes Orgânicos Voláteis
- BSAC** - *British Society for Antimicrobial Chemotherapy*
- CCCTG** - *Canadian Critical Care trial groups*
- G-HAP** - *guidelines for hospital-acquired pneumonia in Germany*
- PEG** - *Paul-Ehrlich-Gesellschaft*
- DGS** - Direção Geral de Saúde

## RESUMO

Introdução: As infecções associadas aos cuidados de saúde são uma entidade prevalente a nível mundial, e a Pneumonia associada à Ventilação Mecânica Invasiva apresenta-se como uma das mais comuns em Unidades de Cuidados Intensivos. Esta patologia está associada a uma incidência significativa e a um aumento da morbidade dos doentes.

Objetivos: Pretende-se com o presente trabalho, realizar uma revisão da literatura atual sobre a Pneumonia associada à Ventilação Mecânica Invasiva, bem como discutir as várias perspetivas sobre este tema, avaliando o seu impacto no prognóstico dos doentes internados nas Unidade de Cuidados Intensivos.

Desenvolvimento: Sendo uma das patologias mais frequentes associada aos cuidados de saúde nas Unidades de Cuidados Intensivos, a Pneumonia associada à Ventilação Mecânica Invasiva pode ser adquirida devido à colonização do trato respiratório inferior por bactérias existentes na orofaringe (aspiração) ou pela formação de biofilme no tubo endotraqueal. Ainda que não existam *scores* ou *guidelines* eficazes para o seu diagnóstico preciso, alguns critérios clínicos, como sinais sistémicos de infeção, critérios pulmonares selecionados ou má oxigenação, são tipicamente encontrados nestes pacientes. O tratamento passa por antibioterapia empírica, que tem em conta uma divisão temporal (pneumonia precoce ou tardia), sendo os antimicrobianos de espectro alargado utilizados para pneumonias tardias. A prevenção, atualmente, é feita por diversas medidas que visam a redução do tempo de ventilação, a prevenção da aspiração e a redução da colonização das vias aéreas.

Conclusões: Apesar de ser uma entidade frequente e que pode causar a morte dos pacientes, existem muitas controvérsias quanto aos seus critérios diagnósticos, com consequências negativas no tratamento e prevenção. Esta última adquire importância significativa, na medida que pode aumentar a sobrevivência. Assim, consideram-se necessários estudos mais aprofundados na área.

## PALAVRAS-CHAVE

“PAVI” “Pneumonia” “Ventilação Mecânica” “Tubo endotraqueal” “Scores PAVI” “UCI”

## **ABSTRACT**

Introduction: Infections associated with health care are a prevalent entity in the world, and Invasive Ventilator associated Pneumonia appears as one of the most common in Intensive Care Units. This condition is associated with a significant incidence and an increase in the morbidity of the patients.

Objectives: The aim of the present work is to conduct a review of current literature on the Invasive Ventilator associated Pneumonia and discuss the various perspectives on this topic, assessing its impact on the prognosis of patients admitted in the Intensive Care Unit.

Development: Being one of the most frequent pathologies associated with health care in Intensive Care Units, the Invasive Ventilator associated Pneumonia can be acquired due to colonization of the lower respiratory tract by bacteria in the oropharynx (aspiration) or the formation of biofilms in endotracheal tube. Although there are no scores or effective guidelines for its accurate diagnosis, some clinical criteria, such as systemic signs of infection, selected pulmonary criteria or poor oxygenation, are typically found in these patients. The treatment involves empirical antibiotic therapy, which takes into account a time interval (early or late pneumonia), and high spectrum antimicrobials are used to late pneumonia. Prevention is currently done by several measures aimed at the reduction of ventilation time, prevention of aspiration and reducing airway colonization

Conclusions: Despite being a frequent entity, which can cause death of patients, there are many controversies regarding the diagnostic criteria with negative consequences on treatment and prevention. The latter has a significant importance as it can increase survival. Thus, it is considered necessary further studies in this area.

## **KEYWORDS**

“IVAP” “Pneumonia” “Mechanical Ventilation” “Endotracheal tube” “IVAP Scores” “ICU”

## INTRODUÇÃO

As infecções associadas aos cuidados de saúde (IACS), também chamadas de nosocomiais ou infecções hospitalares, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), definem-se como infecções que ocorrem quando o paciente está a receber cuidados médicos num hospital ou em outra instituição de saúde, e que não estavam presentes ou em processo de incubação no momento da admissão. Esta definição inclui também infecções adquiridas no estabelecimento de saúde, mas que apenas se manifestam após a alta do paciente e, ainda, infecções ocupacionais entre os funcionários. <sup>(1) (2)</sup>

Segundo o *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), estima-se que, aproximadamente, por ano 4 100 000 doentes adquiram uma IACS, só na União Europeia (UE), sendo a prevalência destas de 7,1%. O número de mortes ocorridas como consequência direta destas infecções é estimado em pelo menos 37 000 (aproximadamente 1%), e pensa-se que contribuem para um valor de 110 000 mortes adicionais por ano (aproximadamente 3,6%). <sup>(3) (4)</sup> De acordo com um estudo Europeu multicêntrico, a proporção de pacientes com doenças infecciosas em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) pode ser tão alta como 51%, sendo que a maioria destas são IACS; aproximadamente 30% dos pacientes internados numa UCI serão afetados, pelo menos, por um episódio de IACS. É sabido que quanto maior for o tempo de internamento nestas unidades, maior será o risco de infecções nosocomiais. Em média, a incidência cumulativa em pacientes adultos com alto risco é de 17.0 episódios por cada 1000 doentes-dia. <sup>(4)</sup>

As IACS podem resultar em prolongamento do tempo de internamento, aumento da resistência dos microrganismos aos antibacterianos, problemas de saúde a longo prazo, aumento dos custos inerentes aos cuidados de saúde e um incremento no número de mortes. <sup>(1) (2)</sup>

Assim, as IACS consideram-se um problema de saúde pública e constituem um risco acrescido para os pacientes que se encontram sob tratamento em estabelecimentos de saúde. <sup>(5)</sup>

A Pneumonia associada à Ventilação Mecânica Invasiva (PAVI) representa uma das infecções nosocomiais mais comuns. <sup>(6)</sup> É definida como uma pneumonia que ocorre em 48-72 horas após uma entubação endotraqueal ou traqueostomia. Resulta da invasão do sistema respiratório inferior e do parênquima pulmonar por microrganismos patogénicos, uma vez que a entubação compromete a integridade da orofaringe e da traqueia e permite que secreções gástricas e orais penetrem nas vias aéreas inferiores.

<sup>(7)</sup> <sup>(8)</sup> É caracterizada pela presença de infiltrados progressivos, sinais de infecção sistémica (como febre ou alterações a nível dos glóbulos brancos), mudanças nas características da expetoração, e, ainda, a deteção de um agente infeccioso. <sup>(8)</sup>

A PAVI está associada a um aumento do tempo de internamento em UCI, <sup>(9)</sup> existindo alguns estudos que demonstram um aumento de 4.3 para 13 dias, com uma média de 6 dias de aumento atribuíveis à PAVI. <sup>(10)</sup> <sup>(11)</sup> <sup>(12)</sup> Sabe-se que esta infecção está também associada a um aumento na morbilidade e mortalidade dos doentes, bem como nos custos hospitalares. <sup>(9)</sup>

O aparecimento de uma pneumonia será, deste modo, o resultado de uma complexa interação entre a presença do tubo endotraqueal, fatores de risco do paciente, o seu estado imune e a virulência do microrganismo invasor. <sup>(8)</sup>

## **OBJETIVOS**

A presente revisão pretende reunir as evidências mais recentes sobre a Pneumonia associada à Ventilação Mecânica Invasiva, bem como discutir as várias perspectivas sobre este tema, avaliando o seu impacto no prognóstico dos doentes internados nas Unidade de Cuidados Intensivos.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

O material bibliográfico utilizado para a realização desta revisão foi obtido através de uma pesquisa efetuada em bases de dados eletrónicas, nomeadamente o PUBMED e o Google Scholar. As palavras-chaves utilizadas foram “Pneumonia” e “Ventilação Mecânica Invasiva” (termos pesquisados em inglês). Os artigos selecionados são maioritariamente dos últimos 6 anos, incluindo revisões e estudos clínicos sobre o tema apresentado nesta revisão, com base no título e conteúdos do resumo. As referências citadas nos artigos selecionados foram também revistas para identificar fontes de pesquisa adicionais.

## DESENVOLVIMENTO

### FISIOPATOLOGIA E ETIOLOGIA DA PAVI

A ventilação mecânica invasiva (VMI) é caracterizada por uma pressão positiva que é aplicada às vias aéreas do paciente através de um tubo endotraqueal ou traqueostomia. Esta pressão positiva provoca a entrada do ar para os pulmões até a inspiração terminar. Conforme a pressão diminui até zero, a elasticidade do tórax permite a expiração do ar de modo passivo. <sup>(13)</sup>

Num estudo coorte prospetivo multicêntrico, que incluiu 18.302 pacientes de 40 países diferentes, *Esteban et al. (2013)* concluiu que aproximadamente 35% de todos os pacientes em UCI recebem ventilação mecânica (VM). <sup>(14)</sup> Foi estimado, num estudo coorte retrospectivo realizado nos Estados Unidos da América (EUA) por *Wunsch et al. (2010)*, que cerca de 2,8% de todas as hospitalizações (cerca de 790 000 pacientes por ano) resultam em VM. <sup>(15)</sup>

Ainda que a VM é, muitas vezes, um tratamento *life-saving*, na medida em que diminui o trabalho respiratório e melhora as trocas gasosas a nível pulmonar, também pode provocar danos pulmonares e conduzir ao desenvolvimento de PAVI. A importância da presença do tubo endotraqueal/traqueostomia está enfatizada pela incidência da pneumonia associada a ventilação mecânica não-invasiva ser significativamente menor. <sup>(16)</sup> Assim, a PAVI é atualmente um dos desafios centrais na medicina intensiva. <sup>(17)</sup>

A pneumonia ocorre como uma resposta à invasão por microrganismos. A fisiologia normal do sistema respiratório inclui uma limpeza das secreções da laringe e faringe tanto pela ação mucociliar bem como pelo reflexo da tosse. Os pacientes com VMI encontram-se inconscientes pelo que não se verifica esta *clearance* de secreções <sup>(18)</sup> e a presença do tubo endotraqueal prejudica, também, estes mecanismos de defesa naturais, pois permite uma comunicação direta entre o espaço supraglótico e as vias aéreas inferiores. <sup>(19)</sup> Estando estes pacientes muitas vezes imunodeprimidos devido a outras comorbilidades, os mecanismos de defesa descritos poderão ser pouco eficazes, contribuindo para a patogénese da doença. <sup>(18)</sup>

A maioria dos casos ocorre, assim, por microaspiração das secreções contaminadas. <sup>(20)</sup> A orofaringe, os seios nasais e o estômago foram propostos como potenciais reservatórios de inóculo infeccioso. <sup>(21)</sup> Deste modo, a orofaringe é rapidamente colonizada como resultado de desequilíbrio das defesas do hospedeiro e subsequentes alterações na aderência das bactérias às superfícies mucosas, após

episódio de doença, tratamento com antibióticos ou admissão hospitalar. <sup>(22)</sup> A competência das barreiras anatómicas está também diminuída, como visto anteriormente. Apesar de o *cuff* do tubo endotraqueal prevenir aspirações de material de grandes dimensões, não assegura uma perfeita selagem, possivelmente pela presença de dobras ao longo da superfície do *cuff* em contato com a traqueia, pela insuflação inapropriada ou por movimentos do tubo. A presença do *cuff* também impede a função mucociliar, uma vez que se torna um obstáculo mecânico, e diminui a velocidade desta para menos de metade após duas horas de intubação. <sup>(19)</sup> Como consequência, o muco acumulado no *cuff* insuflado, pode, como resultado da gravidade, reverter o seu trajeto e mover-se em direção distal. <sup>(23)</sup>

O outro principal mecanismo fisiopatológico envolvido está relacionada com a colonização bacteriana do tubo endotraqueal, sugerido pela facilidade com que estas se ligam à superfície de polivinilclorido do tubo. <sup>(19)</sup> Horas após a entubação, desenvolve-se um biofilme, composto de um agregado de bactérias mantidas por uma matriz complexa de polissacarídeos, proteínas e ácido desoxirribonucleico (ADN). Este biofilme forma-se assim gradualmente na superfície interna do tubo endotraqueal e serve de base para a infecção, pois confere proteção contra as defesas do hospedeiro e ação dos antibióticos. A ventilação cíclica impulsiona este biofilme e as secreções para as vias aéreas distais. O tamanho do biofilme e a virulência das bactérias nele contribuem para o risco de infecção, mas é a resposta imune do hospedeiro que determina o desenvolvimento da infecção parenquimatosa e da PAVI. <sup>(19) (20) (24)</sup> Um estudo prospetivo, observacional realizado por *Gil-Perotin et al. (2012)* que analisou a formação do biofilme no tubo endotraqueal e as suas implicações na resposta e recaída da PAVI, concluiu que a colonização bacteriana e a formação de biofilme são eventos precoces e frequentes em pacientes ventilados e que existe uma continuidade microbiológica ente a colonização das vias aéreas, a formação de biofilme e o desenvolvimento de PAVI. O biofilme, assim, constitui um mecanismo patogénico para a persistência microbiana e resposta deficiente ao tratamento da PAVI. <sup>(25)</sup>

Como já referido anteriormente, a doença crítica está associada a imunossupressão e esta aumenta a suscetibilidade a infeções nosocomiais. <sup>(26)</sup> Os neutrófilos são fulcrais na resposta do organismo à maioria das infeções bacterianas, e os pacientes ventilados mecanicamente apresentam disfunção deste tipo celular e fagocitose deficiente. <sup>(20)</sup> Um estudo feito por *Morris et al. (2009)* examinou a função dos neutrófilos em paciente com alta suspeição clínica de PAVI. Foi encontrado que estes doentes tinham uma atividade fagocítica significativamente reduzida devido à superexposição à anafilotoxina inflamatória C5a, cujos níveis aumentados causam disfunção neutrofílica. <sup>(27)</sup> Um estudo mais recente dos mesmos autores *(2011)*, sugere

que a imunossupressão devida ao C5a precede a aquisição de infecções nosocomiais e não é meramente uma coincidência. <sup>(28)</sup>

A PAVI pode dividir-se em dois grupos, baseados no tempo de aparecimento, que parece ter implicações no tratamento. As PAVI de aparecimento precoce – que ocorrem durante os primeiros 4 dias de ventilação mecânica – são normalmente causada por patógenos com baixo perfil de resistências, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, e *Staphylococcus aureus* meticilino-suscetível. As PAVI de aparecimento tardio – que ocorrem em 5 ou mais dias de ventilação mecânica – usualmente são causadas por microrganismos resistentes aos antimicrobianos de primeira linha, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *S. aureus* meticilino-resistente (MRSA), e bacilos Gram negativos produtores de beta-lactamases de espectro alargado. <sup>(20) (18) (29)</sup> Esta divisão, no entanto, tem sido posta em causa por alguns estudos. <sup>(29)</sup> *Gastmeier et al. (2009)*, na Alemanha, concluiu que os patógenos causadores de PAVI de aparecimento precoce e tardio eram similares, sendo os mais frequentes o *S. aureus*, seguido de *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* e *E. coli*. <sup>(30)</sup> Em outro estudo efetuado por *Restrepo et al. (2013)*, foram examinadas culturas de 248 pacientes com PAVI de aparecimento precoce e 248 de aparecimento tardio, e concluiu-se que ambos tiveram taxas semelhantes de microrganismos multirresistentes (27,8% e 32,3%, respetivamente). <sup>(31)</sup> Assim, a classificação da PAVI baseada no tempo de aparecimento pode, potencialmente, resultar em subtratamento dos pacientes com infeção de surgimento precoce, atraso na instituição de antimicrobianos e cobertura inadequada dos microrganismos, potenciando resultados adversos nos pacientes. Por outro lado, a terapêutica empírica pode resultar em sobretratamento. Mantém-se, assim, um tema controverso, sendo necessários estudos adicionais. <sup>(29)</sup>

Segundo o ECDC, no seu *Annual epidemiological report acerca de Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections (2014)*, os microrganismos mais frequentemente isolados em episódios de pneumonias associadas às UCI em 2012 (em que 92% estão associadas à intubação), foram *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (com uma percentagem de MRSA de 43,0%), *Klebsiella spp.*, *E. coli* e *Candida spp* (Anexos - Tabela 1). A frequência relativa mais alta de *Acinetobacter spp.* foi observada em Itália, Lituânia, Portugal e Roménia, enquanto que para *Klebsiella spp.* foi em Estónia, Itália, Lituânia, Luxemburgo, Roménia e Eslováquia. <sup>(32)</sup>

## **EPIDEMIOLOGIA DA PAVI**

A PAVI apresenta uma prevalência de aproximadamente 15%,<sup>(33)</sup> sendo que nos EUA, conta com cerca de 300 000 casos por ano de todas as infecções adquiridas em contexto de UCI.<sup>(9)</sup> A incidência de PAVI nas UCI europeias e da América do Norte é de 1-53 casos por cada 1 000 dias de ventilação,<sup>(34)</sup> afetando até 30% dos pacientes que recebem ventilação mecânica.<sup>(35)</sup>

Segundo o ECDC, no seu *Annual epidemiological report acerca de Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections (2014)*, dos 110 945 pacientes admitidos em UCI por mais de dois dias, 5,3% adquiriram pneumonia, em que 92% dos casos foi devido à intubação. A densidade média de incidência por UCI foi de 6.4 episódios de pneumonia por 1 000 pacientes-dia, variando de 2.2 em UCI's com menos de 30% pacientes intubados para 5.7 em UCI's com 30-59% pacientes intubados, e 7.8 em UCI's com  $\geq 60\%$ . Na Tabela 2 (Anexos), podemos ver as taxas de PAVI por país europeu, incluindo Portugal.<sup>(32)</sup>

O impacto da PAVI na mortalidade é um tema controverso, especialmente devido a limitações na maioria dos estudos anteriores. Na literatura, verificou-se que as estimativas deste valor são amplas, variando entre 20% a 55%.<sup>(9)</sup> Uma meta-análise, publicada por Melsen et al (2013), usou dados originais de pacientes individuais de outros estudos randomizados sobre prevenção da PAVI. Com um total de 6284 pacientes em 24 estudos, a mortalidade total notificada atribuível à PAVI foi de 13%, sendo que este valor é maioritariamente devido ao aumento do tempo de internamento nas UCI.<sup>(36)</sup>

## **DIAGNÓSTICO DA PAVI**

O diagnóstico da PAVI é, atualmente, um tema controverso. <sup>(6) (8) (19) (37) (38)</sup>

Diversos métodos têm sido empregues para o diagnóstico clínico, epidemiológico e para propósitos de vigilância, mas nenhum conjunto de critérios emergiu como sendo o melhor, nem para o diagnóstico clínico nem para a vigilância hospitalar. Esta incerteza, devido à falta de um *gold standard*, tem contribuído consideravelmente para a variabilidade das taxas de PAVI entre hospitais, tendo complicado estudos epidemiológicos, descoberta de agentes causais e a implementação de um tratamento mais efetivo. <sup>(39)</sup> Apesar de toda a controvérsia, é sabido que os sinais clínicos, ainda que variados e muitas vezes inespecíficos, são úteis e devem alertar os profissionais de saúde da possibilidade de PAVI. <sup>(40)</sup>

- **Crítérios e Scores Diagnósticos**

Há cerca de 40 anos atrás, *Johanson et al. (1972)* estabeleceu critérios para o diagnóstico de PAVI que são a base da abordagem utilizada atualmente (Anexos - Tabela 3). <sup>(41)</sup> Desde o desenvolvimento destes critérios, foram surgindo outros, como por exemplo, o *Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS)* que combina critérios clínicos (febre, leucocitose, características do aspirado traqueal, e oxigenação) com achados radiológicos e microbiológicos para calcular um score que se correlaciona com a presença de PAVI (Anexos - Tabela 3). <sup>(8) (39)</sup> Apesar da popularidade do CPIS, uma meta-análise de 13 estudos realizada por Shan et al. (2011), para avaliar a precisão deste método no diagnóstico da PAVI, estimou que a sensibilidade e a especificidade era de 65% e de 64%, respetivamente. <sup>(42)</sup> Apesar da sua aparente simplicidade de cálculo, a variabilidade inter-utilizador é substancial, comprometendo o seu uso rotineiro em ensaios clínicos. Assim, o CPIS tem uma sensibilidade e especificidade limitadas, e o seu papel a nível clínico e como ferramenta de investigação também o são. <sup>(43)</sup>

O *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, definiu a PAVI como sendo uma nova ou progressiva e persistente anormalidade radiográfica que se desenvolvia em um paciente com ventilação mecânica (ou após 48h), que também deveria demonstrar: um ou mais sinais sistémicos de infeção – febre, leucopenia ou leucocitose, ou alteração do estado mental em pacientes com >70 anos –, critérios pulmonares selecionados – por exemplo, mudanças nas secreções respiratórias, novos episódios de tosse, dispneia, crepitações, sons respiratórios brônquicos ou má oxigenação – e, ainda, a deteção de um agente causal (Anexos - Tabela 4). <sup>(19) (38)</sup>

A *American Thoracic Society (ATS)* e a *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*, publicaram *guidelines* práticas, similares às descritas anteriormente, com a diferença de que estas possuíam limite temporal, dividindo as PAVI's em precoces e tardias. Esta diferença mostrou-se relevante na medida em que, com este critério algumas das pneumonias eram excluídas, levando a uma diminuição da incidência da PAVI. <sup>(19)</sup>

Os critérios descritos mostraram ser tanto insensíveis como inespecíficos. <sup>(38) (44)</sup> Por exemplo, uma radiografia de tórax pode demonstrar um infiltrado que tanto pode representar uma pneumonia, uma atelectasia ou um derrame pleural. <sup>(38)</sup> Verificou-se, também, que os critérios clínicos incluem sintomas e sinais modificáveis como “má oxigenação” ou “alterações na qualidade e quantidade das secreções” ou ainda “infiltrados novos ou progressivos”, mostrando-se subjetivos e não-específicos. <sup>(45)</sup> *Klompas M (2007)*, analisou estudos *post-mortem* de pacientes com suspeição de PAVI, desde 1966 até 2006, concluindo que o uso de critérios clínicos isoladamente para o diagnóstico resulta em 30-35% de falsos negativos e 20-25% de falsos positivos. <sup>(40)</sup>

Por este motivo, o CDC e o *National Health Safety Network (NHSN)*, adotou um novo método de vigilância nas UCI's, empregando o termo *Evento/Condição Associada à Ventilação (EAV ou CAV)*. <sup>(46)</sup> O objetivo desta definição é a vigilância, comunicação pública e comparações entre instalações, e não tem intuito de ser usado nos cuidados clínicos (Anexos - Algoritmo 1). <sup>(47)</sup>

Tendo em conta que a PAVI é uma entidade passível de ser prevenida através da implementação de medidas eficazes de prevenção e sabendo que é um indicador da qualidade das UCI's, o seu diagnóstico preciso é imperativo para determinar o potencial impacto de novas intervenções. <sup>(44) (48)</sup>

Num estudo de coorte prospectivo realizado por *Waltrick et al. (2015)* foi avaliada a concordância entre o novo método do CDC e o CPIS, concluindo que o método do CDC falhou em detetar casos associados à PAVI e pode não ser satisfatório como um método de vigilância. Neste estudo, dos 38 pacientes críticos diagnosticados com PAVI usando o score de CPIS, apenas 14 (35%) eram detetados pelos critérios do CDC. <sup>(48)</sup> Outro estudo prospectivo, conduzido por *Boyer et al. (2015)*, teve como objetivo determinar a incidência de CAV entre pacientes nas UCI's, determinar a potencial de prevenção das CAV e determinar a habilidade dos novos critérios da CDC em identificar corretamente as PAVI. Foi concluído que as CAV estão associadas a maior mortalidade e morbidade, representam eventos sem medidas de prevenção efetivas e os novos critérios apenas detetam uma minoria dos episódios de PAVI. <sup>(49)</sup> Estas discrepâncias realçam os desafios diagnósticos que continuam por ser resolvidos. <sup>(44)</sup>

- **Amostras para Diagnóstico**

Existem diferentes métodos para obter amostras para o diagnóstico de PAVI, que incluem métodos invasivos e não-invasivos. <sup>(18)</sup> Estas podem ser obtidas através de:

- Aspirado endotraqueal (AET): Técnica não-invasiva, de fácil e rápida obtenção. Tem altas taxas de falsos positivos, devido à colonização das vias aéreas. Normalmente, quando são usadas culturas de AET, um valor de *cut-off* de  $10^6$  Unidades Formadoras de Colônias (UFC)/mL é o mais preciso. No entanto, quando este valor é usado aproximadamente 33% dos pacientes com PAVI, podem não ser identificados. Frequentemente são um componente de vigilância microbiológica, mas ajustar a terapêutica com base nos achados dos AET pode levar a uma inadequada cobertura dos agentes patogênicos; <sup>(7) (8) (50)</sup>

- Lavado Bronco-alveolar (LBA): Técnica invasiva que requer broncoscopia conduzida por estudos imagiológicos, com um *cut-off* de  $10^5$  a  $10^6$  UFC/mL. Como a contaminação pela orofaringe pode acontecer, quantidades menores que  $10^4$  UFC/mL são consideradas contaminantes. Tem algumas complicações associadas com a técnica, como hipoxemia, arritmias cardíacas e broncospasmo; <sup>(7) (8) (18)</sup>

- Mini-LBA – Como o LBA mas realizado “às cegas”, isto é, sem broncoscopia dirigida; <sup>(8)</sup>

- *Protected Specimen Brush* (PSB): Técnica invasiva, que utiliza broncoscopia, em que uma escova na ponta de um catéter é esfregada contra a parede brônquica. São obtidas amostras mais distais e com um valor de *cut-off* de  $10^3$  UFC/mL. Não deve ser utilizada em doentes com distúrbios da coagulação e pode complicar com pneumotórax; <sup>(8) (18) (24)</sup>

- Biópsia de pulmão: Técnica invasiva e não utilizada nestes doentes para diagnóstico de PAVI. <sup>(50)</sup>

Após a obtenção da amostra, ela é enviada para cultura e coloração com método de *Gram*. Esta técnica permite obter dados iniciais do tipo de microrganismo e se o material é ou não purulento (definido como  $\geq 25$  neutrófilos e  $\leq 10$  células epiteliais escamosas por menor campo de ampliação). Os resultados podem ser relatados em valores semi-quantitativos (por AET) ou quantitativos (por LBA). O microrganismo exato e a sua sensibilidade aos antibióticos podem demorar alguns dias a obter. <sup>(8)</sup>

Ao longo dos últimos 15 anos numerosos estudos têm tentado determinar se o diagnóstico de PAVI guiado por cultura quantitativa microbiológica de amostras do trato respiratório inferior, incluindo LBA, melhora o diagnóstico, em comparação com culturas

do AET em pacientes mecanicamente ventilados com uma probabilidade pré-teste alta.  
(44)

Uma meta-análise conduzida por *Berton et al. (2014)*, que incluiu 5 estudos controlados e randomizados abrangendo 1367 pacientes randomizados, teve como objetivo avaliar se as culturas quantitativas de secreções respiratórias (incluindo LBA e SPB) e estratégias invasivas eram efetivas em reduzir a mortalidade dos pacientes com PAVI, quando comparadas com métodos não-invasivos (AET). Foi concluído que não existem diferenças significativas na redução da mortalidade com o uso dos diferentes métodos, nem na redução do tempo de internamento em UCI, tempo de ventilação ou mudanças de antibióticos mais frequentes.<sup>(51)</sup> Um outro estudo randomizado prospetivo, guiado por *Côrrea et al. (2014)*, comparou as taxas de mortalidade a 28 dias e outros resultados clínicos em pacientes na UCI com PAVI de acordo com a estratégia usada, AET (n = 37) ou LBA (n = 36). Foi concluído que as duas técnicas levaram aos mesmos resultados, tanto a nível da duração da ventilação mecânica, terapia antimicrobiana, complicações secundárias, recorrência da PAVI, duração do tempo de internamento e mortalidade a 28 dias.<sup>(52)</sup> Estas publicações realçam que tanto a AET e o LBA são semelhantes em diagnosticar a PAVI.<sup>(44)</sup>

Uma meta-análise, orientada por *O'Horo et al. (2012)*, que incluiu 21 estudos retrospectivos, randomizados e coortes prospetivos desde Outubro de 2011 a Fevereiro de 2012, teve como objetivo examinar o papel das espécies respiratórias coradas com Método de *Gram* para diagnóstico de PAVI, e a sua correlação com os resultados finais da cultura. Foi concluído que a coloração de *Gram* tem um alto valor preditivo negativo (91%), sugerindo que a PAVI é improvável com um método negativo, mas o valor preditivo positivo (40%) está pouco associado com organismos revelados na cultura.<sup>(53)</sup>

- **Novas Abordagens Diagnósticas**

*Zagli et al. (2014)* propôs um novo *score* clínico para o diagnóstico de PAVI num estudo piloto retrospectivo, baseado nos níveis de procalcitonina e na ecografia do tórax, o *Chest Echography and Procalcitonin Pulmonary Infection Score* (CEPPIS) (Anexos - Tabela 5). Foi concluído que o *score* pode estar melhor associado ao diagnóstico de PAVI que outros *scores* anteriores (como o CPIS), no entanto são necessário mais estudos de modo a validar o mesmo.<sup>(54)</sup>

Tendo em conta que o diagnóstico microbiológico é essencial para controlo da PAVI, novos métodos moleculares para a identificação dos patogénios responsáveis por esta patologia têm sido usados (e comercializados).<sup>(55)</sup> O desenvolvimento, na última

meia década, destes métodos, como a amplificação de ácidos nucleicos, espectrometria de massa, microscopia automatizada em tempo real e outras, estão rapidamente a transformar a identificação microbiológica de culturas sanguíneas e das espécies patogénicas. Estas inovações diagnósticas poderão levar a transformações dramáticas para a terapêutica, não só de infeções respiratórias como também de outras infeções graves, por permitirem obter informação precocemente e uma terapêutica antimicrobiana mais dirigida, com redução dos antibióticos empíricos de espectro alargado. <sup>(44)</sup>

Um exemplo recente destes novos métodos foi estudado por *Vincent et al. (2015)*, onde relatou as descobertas de um estudo multicêntrico observacional, em relação a uma nova técnica de *polymerase chain reaction*/espectrometria de ionização de massa de *electrospray* (PLEX-ID), independente de cultura. Foi confirmado que este método proporciona uma rápida identificação do microrganismo nos pacientes em estado crítico e possibilita a descoberta de uma infeção dentro de 6 horas, o que tem potencial clínico e benefícios económicos. <sup>(56)</sup> Outro exemplo foi verificado num estudo recente conduzido por *Douglas et al. (2015)*, em que foi usado um sistema de microscopia automatizado para detetar patógenos multirresistentes potenciais na vigilância de amostras por mini-LBA realizadas em pacientes mecanicamente ventilados e em risco para PAVI. Verificou-se que este método teve uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 97% quando comparados com métodos culturais. <sup>(57)</sup> Estes resultados sugerem que a rápida identificação microbiológica e os testes de sensibilidade antimicrobiana altamente precisos são viáveis para a vigilância e diagnóstico da PAVI em pacientes mecanicamente ventilado e em maior risco de adquirir esta patologia. <sup>(44)</sup>

Outro método promissor é a análise do ar exalado - um método não-invasivo para o rápido diagnóstico de doenças. <sup>(58)</sup> O ar exalado contém componentes orgânicos voláteis (COV) e não-voláteis. Os COV podem ter origem de fontes exógenas ou endógenas, sendo estas últimas produzidas por processos biológicos incluindo *stress* oxidativo e inflamação, <sup>(59)</sup> <sup>(60)</sup> bem como por microrganismos. <sup>(61)</sup> Após a sua produção, estes compostos são excretados para o sangue de onde se difundem para os pulmões e são exalados. Tendo em conta que o *stress* oxidativo e a inflamação induzem alterações na composição dos COV, e os microrganismos produzem componentes específicos, obtém-se diferentes perfis de COV exalados. Assim, pode-se inferir que os pacientes com PAVI terão diferentes perfis que paciente sem PAVI, podendo isto ser utilizado para realizar o diagnóstico de PAVI. <sup>(58)</sup> *Schnabel et al. (2015)* conduziu um estudo cujo objetivo foi determinar se a análise dos COV no ar exalado poderia ser usado como uma ferramenta de monitorização não-invasiva para PAVI. Foi concluído

que é possível distinguir pacientes com e sem PAVI numa UCI baseado apenas em 12 COV. Assim, a análise do ar exalado é uma técnica promissora, simples, segura e não-invasiva, no entanto um estudo populacional maior é necessário, de modo a validar este método. <sup>(58)</sup>

## **TRATAMENTO DA PAVI**

Uma clínica suspeita de PAVI é indicação para iniciar tratamento antimicrobiano precoce. Se a escolha inicial do antibiótico for inapropriada, um escalonamento da terapia vai ser insuficiente para prevenir o maior risco associado. <sup>(6)</sup> A escolha da terapêutica vai ser baseada na presença de fatores de risco para infecção com microrganismos multirresistentes e poderá ser, inicialmente, de espectro alargado, necessitando de um de-escalonamento de acordo com os dados microbiológicos e analíticos/imagiológicos, bem como a evolução clínica do doente. Esta abordagem permite balançar a necessidade de uma terapêutica precoce, que não promova a resistência bacteriana, e reduza a toxicidade farmacológica. <sup>(29)</sup> Num estudo realizado por *Tumbarello et al. (2013)*, de 110 pacientes com pneumonia por *P. aeruginosa* em UCI, incluindo 71 pacientes com PAVI, foi relatado que uma inadequada terapêutica inicial com antibióticos está associada a uma maior mortalidade e mais dias de ventilação. <sup>(62)</sup>

Existem várias *guidelines* para o tratamento da PAVI, como as *guidelines* da ATS, <sup>(63)</sup> da *British Society for Antimicrobial Chemoterapy (BSAC)*, <sup>(64)</sup> do *Canadian Critical Care trial groups (CCCTG)*, <sup>(65)</sup> *guidelines for hospital-acquired pneumonia in Germany (G-HAP)*, <sup>(66)</sup> as recomendações de tratamento publicadas por *Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG)*, <sup>(67)</sup> entre outras (Anexos - Tabela 6). Uma revisão publicada por *Wilke M. e Grube R. (2013)* teve como objetivo a análise das *guidelines* atuais, a partir de diferentes fontes, de modo a rever as estratégias de determinação do risco individual dos pacientes e as estratégias terapêuticas para tratamento inicial com antibióticos intravenosos. Os seus resultados indicam que todas são baseadas em sistemas de escalas de evidência, mas todas usam diferentes sistemas. Um dos aspetos em comum é a avaliação do risco no que toca a decisões para o tratamento inicial com antibióticos intravenosos. A maioria tem recomendações diferentes dependendo do risco da presença de bactérias multirresistentes. Nas *guidelines* que utilizam a avaliação do risco, os pacientes com baixo risco (ou com pneumonia de aparecimento precoce), devem ser tratados com antibióticos de espectro reduzido, como aminopenicilinas com inibidores das beta-lactamases, cefalosporinas de segunda ou terceira geração, quinolonas, ou ertapenem. Para pacientes de alto risco, deve usar-se antibióticos de espectro alargado como o imipenem, meropenem, cefalosporinas de quarta geração, ou piperacilina/tazobactam. Para o tratamento de pneumonia por MRSA, está recomendado o uso de linezolid ou vancomicina. Nesta revisão, foi concluído que a maioria das *guidelines* tem em conta o risco individual de cada paciente e que a correta

escolha do tratamento inicial com antibióticos intravenosos afeta a resposta clínica. <sup>(8)</sup>  
<sup>(68)</sup>

A terapêutica pode ser aplicada com base nas *guidelines* (terapia concordante) ou não (terapia não-concordante). <sup>(29)</sup> Assim, um estudo de validação das utilizadas pela ATS, conduzido por *Ferrer et al. (2010)*, analisou 276 pacientes com pneumonia adquirida em UCI. A adesão a estes critérios resultou em uma terapêutica adequada na maioria dos casos, comparada com terapêutica não-concordante. <sup>(69)</sup> *Kett et al. (2011)*, em contraste, relatou um aumento da mortalidade quando os pacientes recebiam terapêutica de acordo com as *guidelines*. <sup>(70)</sup> Esta adesão deve ter como objetivo iniciar uma terapêutica específica, mas também assegurar que esta é administrada assim que possível, em doses apropriadas, com base no antibiograma local e, de preferência, com um antibiótico diferente dos utilizados recentemente. <sup>(29)</sup>

Relativamente ao MRSA, a vancomicina era o fármaco *gold-standard*, mas devido à sua baixa penetração pulmonar e resistências acumuladas, tem sido substituída pelo linezolid. <sup>(6)</sup> Este fármaco obteve respostas clínicas mais favoráveis em vários estudos efetuados. <sup>(71) (72) (73)</sup> Caso estes fármacos não possam ser utilizados, existem alternativas, como a teicoplanina. No entanto esta não está muito recomendada, pois necessita de doses elevadas para atingir as concentrações necessárias nos pulmões, levando a incertezas quanto à sua utilização. <sup>(74)</sup> Outra alternativa, é a tigeciclina – fármaco de espectro alargado com atividade contra Gram positivos e negativos, anaeróbios e bactérias atípicas, mas não tem atividade contra *Pseudomonas spp.* ou *Proteus spp.* <sup>(75) (76)</sup> No entanto, segundo o Infarmed, este fármaco não está aprovado para utilização na PAVI. Ainda assim, é utilizado *off-label*. <sup>(77)</sup> A daptomicina também tem atividade contra MRSA, mas não está recomendada nestes casos, uma vez que é inativada pelo surfactante pulmonar. <sup>(75)</sup>

Se houver suspeita de *P. aeruginosa*, devido à sua virulência e resistência inerente, deve ser usado um regime inicial que inclua dois antibióticos ativos para esta bactéria, aumentando assim a probabilidade de sucesso da terapia. Aqui, a dose e a duração do tratamento podem ter necessidade de ser aumentadas mesmo se a terapêutica inicial tiver sido apropriada. <sup>(6) (24)</sup>

Uma duração do tratamento da PAVI de 7-8 dias deverá ser suficiente para a maioria dos pacientes, dependendo da severidade clínica, rapidez da melhoria e da microbiologia subjacente. As exceções são a *P. aeruginosa* e outros microrganismos não-fermentadores que têm taxas mais elevadas de recorrência com regimes mais curtos, devendo por esse motivo utilizar-se um regime mais prolongado (10 a 15 dias). <sup>(6) (78)</sup> Uma revisão recente, conduzida por *Dimopoulos G e Matthaiou DK (2016)*, de estudos randomizados, os pacientes com terapêutica de curta duração têm

significativamente mais dias livres de antibióticos sem impacto negativo na mortalidade. Também se verificou taxas de recorrência maiores nos pacientes com bacilos *Gram* negativos não-fermentadores, como referido anteriormente. <sup>(79)</sup>

Os antibióticos utilizados para tratar estas infeções podem causar morbidade sistémica, incluindo lesão renal aguda e aumentar o risco de infeções por *C. difficile*. O uso de antibióticos de espectro alargado têm sido associados a um aumento das taxas de resistência antimicrobiana e a seleção de espécies mais virulentas. Por estes motivos têm sido estudados outro tipo de terapêutica, nomeadamente a utilização de antibióticos inalados. Esta forma de administração pode ser eficaz por entregarem o antibiótico diretamente à fonte de infeção (pulmões), aumentando a concentração de antibiótico e ultrapassando a resistência microbiana, enquanto limita a absorção sistémica e a toxicidade. <sup>(80)</sup> Apesar de terem sido efetuados diversos estudos no sentido de apurar a possibilidade de utilizar esta via, não só como terapias adjuvantes, mas também como monoterapia na PAVI, considera-se que ainda são necessários estudos adicionais. <sup>(81)</sup>

<sup>(82)</sup>

Estão em estudo, atualmente, novos fármacos, sendo que 6 deles já atingiram a fase 3 dos estudos clínicos. Um deles, o fosfato de tedizolida, é dirigido contra MRSA, enquanto os restantes 5 são dirigidos maioritariamente contra organismos Gram negativos. Estes últimos incluem ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam, imipenem/relevactam, plazomicina e amicacina inalada. Existem outros fármacos que ainda se encontram em fase 1 e 2 dos estudos clínicos. <sup>(83)</sup>

## PREVENÇÃO DA PAVI

As estratégias preventivas da PAVI são de suma importância, na medida em que esta patologia acarreta consequências clínicas e econômicas relevantes. <sup>(84)</sup> Em muitas UCI, as estratégias de prevenção têm sido implementadas na forma de *bundles*. De um modo geral estas intervenções incluem a interrupção diária da sedação, tentativas de desmame ventilatório diárias, elevação da cabeceira da cama e a higiene oral. Adicionalmente, algumas UCI têm utilizado novos tubos endotraqueais (revestidos a prata, ou com *cuffs* modificados para evitar a aspiração), drenagem de secreções subglóticas através sucção intermitente ou contínua, instilações salinas antes da sucção de secreções, e uma traqueostomia precoce, entre outras. <sup>(29) (85)</sup> As disparidades que existem nas *guidelines* clínicas e diagnósticas, algumas até contraditórias, tornam estas intervenções importantes, na medida em que podem levar a melhores resultados. <sup>(86) (87)</sup>

Em Portugal, a Norma da Direção Geral de Saúde (DGS) sobre “*Feixe de Intervenções*” de Prevenção de Pneumonia Associada à Intubação <sup>(88)</sup> inclui as seguintes medidas:

- Rever, reduzir e, se possível, parar diariamente a sedação, maximizando a titulação do seu nível ao mínimo adequado ao tratamento;
- Discutir e avaliar diariamente a possibilidade de desmame ventilatório e/ou extubação, com formulação diária de plano de desmame/extubação;
- Manter a cabeceira do leito em ângulo  $\geq 30^\circ$  e evitar momentos de posição supina;
- Realizar higiene oral com gluconato de cloro-hexidina a 0,2%, pelo menos 3 vezes por dia, em todos os doentes, com idade superior a 2 meses, que previsivelmente permaneçam na UCI mais de 48 horas;
- Manter circuitos ventilatórios, substituindo-os apenas quando visivelmente sujos ou disfuncionantes;
- Manter pressão do balão do tubo endotraqueal entre 20 e 30 cmH<sub>2</sub>O. <sup>(88)</sup>

A duração da ventilação mecânica está fortemente associada com o desenvolvimento de pneumonia. Assim, estratégias que tenham como objetivo reduzir esta duração, poderão ser medidas que reduzem a incidência de PAVI. A sedação em excesso deve ser evitada, fazendo uma vigilância diária efetiva desta e, se necessário, a sua interrupção. Protocolos de desmame ventilatório também têm sido utilizados para descontinuação da ventilação mecânica. <sup>(20)</sup>

A posição corporal nos pacientes intubados tem uma importância notória na prevenção da PAVI. As *guidelines* atuais recomendam que os doentes permaneçam em decúbito dorsal com a cabeceira da cama elevada 30-45°. Esta posição parece diminuir o refluxo gastroesofágico, limitando a colonização orofaríngea e a aspiração pulmonar de secreções gástricas. <sup>(19)</sup> *Van Nieuwenhoven et al. (2009)*, realizou uma meta-análise cujo objetivo foi avaliar a viabilidade desta posição a 45°. Foi concluído que esta posição era apenas mantida durante 15% do tempo do estudo, atingindo uma média de 30° de elevação da cabeceira. Também se concluiu que as taxas de PAVI suspeitas e microbiologicamente confirmadas não diferiam entre os grupos avaliados. Também não houve diferenças na mortalidade, tempo na UCI ou dias de ventilação mecânica. <sup>(89)</sup> Estes achados, bem como outros resultados semelhantes em diversos estudos, põem em causa a viabilidade real desta medida preventiva. <sup>(19)</sup> Tendo em conta que, de um ponto de vista fisiopatológico, com esta orientação a traqueia fica acima da linha horizontal, isto pode levar a um risco de aumento da pressão hidrostática das secreções situadas acima do *cuff*. Esta orientação pode facilitar a fuga para o trato respiratório inferior e o risco de pneumonia. <sup>(19)</sup> Por esta razão está em estudo uma nova posição, a Posição Lateral de Trendelenburg (Anexos – Figura 1), cujas conclusões deverão ser publicadas em Dezembro de 2016. <sup>(90)</sup> Esta posição foi já estudada em modelos animais com resultados favoráveis. <sup>(91)</sup>

A higiene oral é apresentada com um método viável para a redução do risco de adquirir PAVI nas UCI. Alguns estudos falharam em apresentar a eficácia da utilização da cloro-hexidina como método de desinfeção da cavidade oral, no entanto a sua eficácia foi demonstrada em ensaios clínicos controlados e randomizados. A utilização de outras medidas preventivas, como a escovagem dos dentes, continuam ainda pouco esclarecidas, pelo que carecem de estudos posteriores. <sup>(92)</sup> Um estudo liderado por *Cutker L. R. e Sluman P. (2013)*, comparou a incidência de PAVI com a aplicação de *bundles* (que incluiu escovagem dentária duas vezes por dia, uso de gluconato de cloro-hexidina a 1% quatro vezes por dia e sucção faríngea anterior ao reposicionamento do doente) e sem a aplicação deste. Concluiu-se que existiu uma redução de 50% na incidência e nos custos com a aplicação das medidas. Este estudo demonstra a importância do uso da cloro-hexidina. <sup>(93)</sup>

A principal função do *cuff* endotraqueal é produzir uma selagem entre o tubo e a mucosa traqueal de modo a permitir a instituição de ventilação com pressão positiva. No entanto, fugas em volta do *cuff* levam a aspiração das secreções contaminadas orofaríngeas, conteúdo gástrico e bactérias, para os pulmões, como já referido anteriormente. Assim, compreende-se a importância de uma selagem adequada pelas diferentes formas dos *cuffs* e o seu material. <sup>(22)</sup> Têm sido estudados *cuffs* de

poliuretano, que possuem menos dobras e curvaturas que os comumente utilizados, <sup>(84)</sup> estando associados a menores taxas de PAVI. <sup>(94)</sup> A monitorização da pressão do *cuff* está também relacionada com a taxa de PAVI, sendo que manter uma pressão adequada, pode diminuir o risco desta patologia ao reduzir a aspiração do conteúdo subglótico. <sup>(84)</sup> Uma meta-análise realizada por *Nseir et al. (2015)* avaliou o impacto do controlo contínuo da pressão do *cuff* na incidência de PAVI. Foi concluído que este pode ser benéfico em reduzir o risco de pneumonia. No entanto, não houve um impacto significativo na duração da ventilação mecânica, tempo de internamento na UCI ou mortalidade. <sup>(95)</sup>

Os iões de prata podem inibir a colonização de bactérias, pela sua ação antimicrobiana. Estes iões ligam-se às paredes celulares bacterianas e causam a sua disrupção e morte destas. Também se podem ligar às enzimas produzidas pelas bactérias, prevenindo a sua ação contra o hospedeiro. Podem, ainda, ligar-se ao ADN bacteriano interferindo com a divisão celular, e têm a habilidade de reduzir a adesão bacteriana e bloquear a formação do biofilme. <sup>(84)</sup> <sup>(96)</sup> Os tubos endotraqueais revestidos a prata libertam iões de prata lentamente e têm sido associados como uma medida efetiva na prevenção da PAVI, em pessoas que requerem ventilação mecânica por 24 horas ou mais. Assim, *Tokmaji et al. (2015)* realizou uma revisão cujo um dos objetivos foi investigar esta eficácia na redução do risco de PAVI, tendo sido concluído que a utilização destes tubos pode estar associada a um menor risco da ocorrência desta patologia. <sup>(96)</sup>

A drenagem de secreções subglóticas ajuda a remover as secreções que passam à volta do *cuff*, utilizando um tubo endotraqueal especial que tem um lúmen dorsal adicional que abre diretamente acima do *cuff*, e, teoricamente, elimina o risco de aspiração destas secreções. <sup>(84)</sup> Num estudo randomizado realizado com o objetivo de confirmar o efeito da drenagem de secreções subglóticas na prevalência da PAVI, o impacto nas CAV e o uso de antibióticos, *Damas et al (2015)*, concluiu que esta medida preventiva resultou numa redução da PAVI e no uso de antibióticos, não tendo encontrado diferenças significativas para as CAV. <sup>(97)</sup> Noutro estudo, guiado por *Carter et al (2014)*, foi também observado menores taxas de PAVI com a utilização dos tubos endotraqueais com esta funcionalidade. <sup>(98)</sup>

Um estudo randomizado avaliou a eficácia da instilação salina antes da sucção das secreções traqueais nas taxas de PAVI em pacientes em ventilação mecânica há mais de 72 horas. O estudo mostrou que os pacientes no grupo com a medida preventiva apresentavam menos casos de PAVI confirmados microbiologicamente. Foi postulado que o efeito benéfico se deveria ao facto da estimulação natural do reflexo da tosse,

secreções menos espessas, aumento das secreções succionadas e a remoção do biofilme no tubo endotraqueal. <sup>(99)</sup>

Uma proporção substancial de pacientes (mais de um terço) que recebem ventilação mecânica por mais de 48h, são submetidos a traqueostomia. Existem benefícios conhecidos desta prática, como a segurança da via aérea, um maior conforto para o doente e um desmame ventilatório facilitado. Os pacientes que necessitam de ventilação mecânica normalmente são entubados por via translaríngea no período inicial, e só após este período é que realizam a traquesotomia. No entanto, o momento ótimo para a realização desta, continua uma questão controversa. Uma meta-análise recente conduzida por *Siempos et al. (2015)* sugeriu que a traqueostomia precoce vs tardia ou a não realização desta não estava significativamente associada com uma menor mortalidade ao nível das UCI, mas a realização de uma traqueostomia precocemente pode estar associada a uma menor incidência de PAVI, duração do tempo de ventilação e de internamento na UCI. <sup>(100)</sup> Uma revisão sistemática e meta-análise, conduzido por *Szkmany et al (2015)*, concluiu que uma traqueostomia precoce não contém benefícios, nomeadamente não ajuda a diminuir o tempo de internamento na UCI ou na incidência de PAVI. Este estudo sugere, ainda, que este procedimento é desnecessário precocemente e leva a uma taxa aumentada de morbidade e custos. <sup>(101)</sup> Estudos focados nos resultados a longo-termo são ainda necessários para esclarecer qual o papel desta intervenção. <sup>(100)</sup>

Apesar da prevenção da PAVI ser uma parte vital da gestão dos pacientes que estão sob ventilação mecânica, muitos estudos de estratégias e intervenções que visavam reduzir significativamente as taxas de PAVI, falharam em demonstrar um benefício significativo nos resultados clínicos, como a diminuição da duração do internamento, da ventilação e da mortalidade. Isto pode dever-se à dificuldade no diagnóstico de PAVI e pelo facto de que muitas das medidas preventivas reduzem a colonização das vias aéreas mas não as infeções invasivas. Os resultados mais benéficos são vistos quando se usam combinações (*bundles*) de intervenções em todos os pacientes ventilados mecanicamente. <sup>(20)</sup>

## CONCLUSÃO

A Pneumonia associada à Ventilação Mecânica Invasiva permanece um grande desafio à prática médica. A sua fisiopatologia é bem conhecida e os estudos efetuados nesta área são coerentes, concluindo que a colonização do trato respiratório superior e a utilização dos tubos endotraqueais se apresentam como os principais fatores de risco para a progressão desta doença. No entanto, existe alguma discrepância nos estudos efetuados para a classificação da pneumonia em precoce e tardia, sugerindo que mais estudos devem ser efetuados para avaliar a importância desta divisão.

Esta apresenta-se como uma patologia com uma incidência significativa, no entanto é controverso e desconhecido o seu real valor na mortalidade dos pacientes internados na UCI, principalmente pela limitação dos estudos efetuados devido ao grande número de comorbidades e patologias apresentados por estes pacientes.

O ponto mais crítico da PAVI reside no seu diagnóstico. Ao longo dos anos foram apresentados vários *scores* e *guidelines*, na tentativa de encontrar um *gold standard* que fosse sensível e específico. No entanto, e os estudos realizados demonstram que todos estes *scores* têm falhas, são controversos, imprecisos e pouco específicos ou sensíveis para a PAVI. Uma vez que, sendo esta patologia uma entidade passível de ser prevenida, é necessário um diagnóstico preciso e eficaz, pelo que são necessários mais estudos nesta área. Atualmente encontram-se em estudo *scores*, métodos recentes para a rápida identificação microbiológica e métodos não invasivos para o diagnóstico da PAVI que se aparentam promissores, como por exemplo o CEPPIIS, métodos de amplificação de ácidos nucleicos, espectrometria de massa ou microscopia automatizada em tempo real e, ainda, a análise do ar exalado.

O tratamento da PAVI acarreta alguns problemas, muitos decorrentes da fraca acuidade diagnóstica, como um aumento das resistências dos microrganismos por utilização de antibióticos de alto espectro empiricamente. A divisão da PAVI em precoce e tardia está implicada no tratamento a instituir, no entanto pode levar a subtratamento ou sobretratamento desta. Apesar de poder potenciar o aparecimento de resistências, será mais adequado sobretratar o paciente, de modo a cobrir o máximo de microrganismos passíveis de provocar PAVI, uma vez que se tratam, muitas vezes, de pacientes em estados debilitados. Devido a estas incertezas, têm sido estudados outras alternativas, como a utilização de antibióticos inalados e de novos fármacos. Estes últimos podem contribuir significativamente para aumentar a gama de antibióticos empíricos disponíveis devido à sua excelente atividade contra microrganismos

multirresistentes. No futuro, as *guidelines* deverão ser reformuladas de modo a incorporar estes novos agentes.

Existem diversas medidas preventivas utilizadas na PAVI que visam a redução do tempo de ventilação mecânica, a prevenção da aspiração e a redução da colonização das vias aéreas por bactérias. Entre elas destacam-se a posição corporal do doente, a higiene oral, o material e tipo de *cuff* e o momento da traqueostomia. Os estudos efetuados nesta área não são concordantes, mas é sabido que existe uma redução das taxas de PAVI quando se usam várias medidas em conjunto (*bundles*). Foi concluído, no entanto, que é necessária mais investigação neste âmbito, especialmente pelo impacto que estas medidas podem ter nos resultados clínicos e sobrevida dos pacientes.

É importante que se mantenha a investigação nesta área, principalmente pelo aumento de resultados clínicos favoráveis que daí podem advir. Encontrar os critérios diagnósticos mais eficazes será o ponto principal neste tema, mas também se considera necessário a investigação de novos modos de prevenção mais adequados. O estudo de novos fármacos, com menos padrões de resistência são fundamentais, de modo a serem tomadas as melhores decisões terapêuticas para estes pacientes.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Dr. Arlindo Guimas, por toda a disponibilidade, apoio, orientação e revisão científica que tornou possível a realização desta revisão bibliográfica.

Aos meus pais, pela transmissão de valores imprescindíveis à minha vida pessoal e profissional, e pela oportunidade de formação que me permitiu chegar a este ponto no meu percurso académico.

Ao meu irmão por ter sido um exemplo a seguir na minha vida.

Ao Tiago, pela paciência e pelo amor.

Às minhas amigas, por terem estado sempre lá ao longo deste curso, e por toda a ajuda mútua que nos fez chegar ao fim desta etapa.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. The burden of health care-associated infection worldwide [Internet]. WHO. 2016 [cited 2016 Feb 19]. Available from: [http://www.who.int/gpsc/country\\_work/burden\\_hcai/en/](http://www.who.int/gpsc/country_work/burden_hcai/en/)
2. WHO. Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide. Clean Care is Safer Care [Internet]. 2011 [cited 2016 Feb 19]. Available from: [http://www.who.int/gpsc/country\\_work/burden\\_hcai/en/](http://www.who.int/gpsc/country_work/burden_hcai/en/)
3. ECDC. Healthcare-associated infections [Internet]. ECDC. 2016 [cited 2016 Feb 19]. Available from: [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Healthcare-associated\\_infections/pages/index.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Healthcare-associated_infections/pages/index.aspx)
4. WHO. Health care-associated infections. FACT SHEET [Internet]. 2011 [cited 2016 Feb 19]. Available from: [http://www.who.int/gpsc/country\\_work/burden\\_hcai/en/](http://www.who.int/gpsc/country_work/burden_hcai/en/)
5. Martin M, Zingg W, Hansesn S, Gastmeier P, Wu AW, Pittet D, et al. Public reporting of healthcare-associated infection data in Europe. What are the views of infection prevention opinion leaders? *J Hosp Infect.* 2012;83:94–8.
6. Guillaumet CV, Kollef MH. Ventilator associated pneumonia in the ICU: where has it gone? *Curr Opin Pulm Med.* 2015;21:226–31.
7. Amanullah S. Ventilator-Associated Pneumonia Overview of Nosocomial Pneumonias [Internet]. Medscape. 2015 [cited 2016 Feb 19]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/304836-overview>
8. Kalanuria AA, Zai W, Mirski M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. *Crit Care.* 2014;18:208.
9. Chahoud J, Semaan A, Almoosa KF. Ventilator-associated events prevention, learning lessons from the past: A systematic review. *Hear Lung.* 2015;44:251–9.
10. Chawla R. Epidemiology, etiology, and diagnosis of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in Asian countries. *Am J Infect Control.* 2008;36:S93–100.
11. Rello J, Ulldemolins M, Lisboa T, Koulenti D, Mañez R, Martin-Loeches I, et al. Determinants of prescription and choice of empirical therapy for hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J.* 2011;37(6):1332–9.
12. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med.*

- 1999;159:1249–56.
13. Ryland P Byrd J. Mechanical Ventilation [Internet]. Medscape. 2015 [cited 2016 Feb 21]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/304068-overview#a1>
  14. Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, Ferguson ND, Peñuelas O, Abraira V, et al. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(2):220–30.
  15. Wunsch H, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Hartman ME, Milbrandt EB, Kahn JM. The epidemiology of mechanical ventilation use in the United States. *Crit Care Med*. 2010;38(10):1947–53.
  16. Girou E, Schortgen F, Delclaux C, Brun-Buisson C, Blot F, Lefort Y, et al. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA*. 2000;284:2361–7.
  17. Spieth PM, Koch T, Gama de Abreu M. Approaches to ventilation in intensive care. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(42):714–20.
  18. Charles MP, Kali A, Easow JM, Joseph NM, Ravishankar M, Srinivasan S, et al. Ventilator-associated pneumonia. *Australas Med J*. 2014;7(8):334–44.
  19. Mietto C, Pinciroli R, Patel N, Berra L. Ventilator associated pneumonia: evolving definitions and preventive strategies. *Respir Care*. 2013;58(6):990–1007.
  20. Hunter JD. Ventilator associated pneumonia. *BMJ*. 2012;344:e3325.
  21. Niederman MS. The clinical diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care*. 2005;50(6):788–96.
  22. Zolfaghari PS, Wyncoll D La. The tracheal tube: gateway to ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*. 2011;15(5):310.
  23. Bassi GL, Zanella A, Cressoni M, Stylianou M, Kolobow T. Following tracheal intubation, mucus flow is reversed in the semirecumbent position: possible role in the pathogenesis of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2008;36(2):518–25.
  24. Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. McGraw-Hill Education; 2015. 809-813 p.
  25. Gil-Perotin S, Ramirez P, Marti V, Sahuquillo JM, Gonzalez E, Calleja I, et al. Implications of endotracheal tube biofilm in ventilator-associated pneumonia response: a state of concept. *Crit Care*. 2012;16(3):R93.
  26. Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA*. 2011;306(23):2594–605.

27. Conway Morris A, Kefala K, Wilkinson TS, Dhaliwal K, Farrell L, Walsh T, et al. C5a mediates peripheral blood neutrophil dysfunction in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):19–28.
28. Morris AC, Brittan M, Wilkinson TS, McAuley DF, Antonelli J, McCulloch C, et al. C5a-mediated neutrophil dysfunction is RhoA-dependent and predicts infection in critically ill patients. *Blood*. 2011;117(19):5178–88.
29. Nair GB, Niederman MS. Ventilator-associated pneumonia: present understanding and ongoing debates. *Intensive Care Medicine*. 2014. p. 34–48.
30. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Rüden H, Vonberg RP, Welte T. Early- and late-onset pneumonia: Is this still a useful classification? *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(7):2714–8.
31. Restrepo MI, Peterson J, Fernandez JF, Qin Z, Fisher AC, Nicholson SC. Comparison of the Bacterial Etiology of Early-Onset Ventilator Associated Pneumonia and Late-Onset Ventilator Associated Pneumonia in Subjects Enrolled in 2 Large Clinical Studies. *Respir Care*. 2013;1220–5.
32. ECDC. Surveillance Report. Annual epidemiological report. Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections [Internet]. 2014 [cited 2016 Feb 27]. Available from:  
[http://ecdc.europa.eu/en/publications/\\_layouts/forms/Publication\\_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1292](http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1292)
33. Kollef MH, Chastre J, Fagon J-Y, François B, Niederman MS, Rello J, et al. Global prospective epidemiologic and surveillance study of ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Crit Care Med*. 2014;42:2178–87.
34. Elliot D, Elliot R, Burrell A, Harrigan P, Murgu M, Rolls K, et al. Incidence of ventilator-associated pneumonia in Australasian intensive care units: use of a consensus-developed clinical surveillance checklist in a multisite prospective audit. *BMJ Open*. 2015;5:e008924.
35. Lipovy B, Rihová H, Gregorova N, Hanslianova M, Zaloudikova Z, Kaloudova Y, et al. Epidemiology of ventilator-associated tracheobronchitis and ventilator-associated pneumonia in patients with inhalation injury at the Burn Centre in Brno (Czech Republic). *Ann Burn Fire Disasters*. 2011;24:120–5.
36. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RHH, Bergmans DCJJ, Camus C, Bauer TT, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(8):665–71.
37. Timsit JF, Perner A, Bakker J, Bassetti M, Benoit D, Cecconi M, et al. Year in review in *Intensive Care Medicine* 2014: III. Severe infections, septic shock,

- healthcare-associated infections, highly resistant bacteria, invasive fungal infections, severe viral infections, Ebola virus disease and paediatrics. *Intensive Care Med.* 2015;41(4):575–88.
38. Raouf S, Baumann MH. An official multi-society statement: Ventilator-associated events - The new definition. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(1):99–100.
  39. Grgurich PE, Hudcova J, Lei Y, Sarwar A, Craven DE. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: controversies and working toward a gold standard. *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26(2):140–50.
  40. Klompas M. Does this patient have ventilator-associated pneumonia? *JAMA.* 2007;297(14):1583–93.
  41. Johanson WGJ, Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med.* 1972;77(5):701–6.
  42. Shan J, Chen H-L, Zhu J-H. Diagnostic accuracy of clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Respir Care.* 2011;56(8):1087–94.
  43. Zilberberg MD, Shorr AF. Ventilator-associated pneumonia: the clinical pulmonary infection score as a surrogate for diagnostics and outcome. *Clin Infect Dis.* 2010;1:S131–5.
  44. Douglas IS. New diagnostic methods for pneumonia in the ICU. *Curr Opin Infect Dis.* 2016;197–204.
  45. Klompas M. Complications of Mechanical Ventilation - The CDC's New Surveillance Paradigm. *N Engl J Med.* 2013;368(16):1470–2.
  46. Magill SS, Klompas M, Balk R, Burns SM, Deutschman CS, Diekema D, et al. Executive summary: Developing a new, national approach to surveillance for ventilator-Associated events. *Ann Am Thorac Soc.* 2013;10:S220–3.
  47. CDC. Ventilator-Associated Event (VAE) For use in adult locations only [Internet]. 2016 [cited 2016 Mar 13]. p. 46. Available from: [http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/10-VAE\\_FINAL.pdf](http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/10-VAE_FINAL.pdf)
  48. Waltrick R, Possamai DS, De Aguiar FP, Dadam M, De Souza Filho VJ, Ramos LR, et al. Comparison between a clinical diagnosis method and the surveillance technique of the Center for Disease Control and Prevention for identification of mechanical ventilator-associated pneumonia. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2015;27(3):260–5.
  49. Boyer AF, Schoenberg N, Babcock H, McMullen KM, Micek ST, Kollef MH. A prospective evaluation of ventilator-associated conditions and infection-related ventilator-associated conditions. *Chest.* 2015;147(1):68–81.

50. Scholte JBJ, Van Dessel HA, Linssen CFM, Bergmans DCJJ, Savelkoul PHM, Roekaerts PMHJ, et al. Endotracheal aspirate and bronchoalveolar lavage fluid analysis: Interchangeable diagnostic modalities in suspected ventilator-associated pneumonia? *J Clin Microbiol.* 2014;52(10):3597–604.
51. Berton DC, Kalil AC, Cavalcanti M, Teixeira PJZ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(4).
52. Correa Rde A, Luna CM, Anjos JC, Barbosa EA, Rezende CJ, Rezende AP, et al. Quantitative culture of endotracheal aspirate and BAL fluid samples in the management of patients with ventilator-associated pneumonia: a randomized clinical trial. *J Bras Pneumol.* 2014;40(6):643–51.
53. O'Horo JC, Thompson D, Safdar N. Is the gram stain useful in the microbiologic diagnosis of VAP? A meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases.* 2012. p. 551–61.
54. Zagli G, Cozzolino M, Terreni A, Biagioli T, Caldini AL, Peris A. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a pilot, exploratory analysis of a new score based on procalcitonin and chest echography. *Chest.* 2014;146(6):1578–85.
55. Lung M, Codina G. Molecular diagnosis in HAP/VAP. *Curr Opin Crit Care.* 2012;18(5):487–94.
56. Vincent JL, Brealey D, Libert N, Abidi NE, O'Dwyer M, Zacharowski K, et al. Rapid Diagnosis of Infection in the Critically Ill, a Multicenter Study of Molecular Detection in Bloodstream Infections, Pneumonia, and Sterile Site Infections. *Crit Care Med.* 2015;43(11):2283–91.
57. Douglas IS, Price CS, Overdier KH, Wolken RF, Metzger SW, Hance KR, et al. Rapid automated microscopy for microbiological surveillance of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(5):566–73.
58. Schnabel R, Fijten R, Smolinska A, Dallinga J, Boumans M-L, Stobberingh E, et al. Analysis of volatile organic compounds in exhaled breath to diagnose ventilator-associated pneumonia. *Sci Rep.* 2015;5(October):17179.
59. Miekisch W, Schubert JK, Noeldge-Schomburg GFE. Diagnostic potential of breath analysis--focus on volatile organic compounds. *Clin Chim Acta.* 2004;347(1-2):25–39.
60. Boots AW, van Berkel JJBN, Dallinga JW, Smolinska A, Wouters EF, van Schooten FJ. The versatile use of exhaled volatile organic compounds in human health and disease. *J Breath Res.* 2012;6:027108.
61. Bos LDJ, Sterk PJ, Schultz MJ. Volatile Metabolites of Pathogens: A Systematic Review. *PLOS Pathogens.* 2013. p. e1003311.

62. Tumbarello M, De Pascale G, Trecarichi EM, Spanu T, Antonicelli F, Maviglia R, et al. Clinical outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in intensive care unit patients. *Intensive Care Med.* 2013;39(4):682–92.
63. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(4):388.
64. Masterton RG, Galloway A, French G, Street M, Armstrong J, Brown E, et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(1):5–34.
65. Muscedere J, Dodek P, Keenan S, Fowler R, Cook D, Heyland D. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: Diagnosis and treatment. *J Crit Care.* 2008;23(1):138–47.
66. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, Bauer T, von Baum H, Deja M, et al. [Epidemiology, diagnosis and treatment of adult patients with nosocomial pneumonia. S-3 Guideline of the German Society for Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, the German Society for Infectious Diseases, the German Society for Hygiene and Microbi. *Pneumologie.* 2012;66(12):707–65.
67. Bodmann K, Grabein B. Expertenkommission der Paul-Erich-Gesellschaft für Chemotherapie eV. Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen initialtherapie bakterieller erkrankungen bei erwachsenen: Update 2010. *Chemother J.* 2010;19(6):179–255.
68. Wilke M, Grube R. Update on management options in the treatment of nosocomial and ventilator assisted pneumonia: Review of actual guidelines and economic aspects of therapy. *Infection and Drug Resistance.* 2013.
69. Ferrer M, Liapikou A, Valencia M, Esperatti M, Theessen A, Antonio Martinez J, et al. Validation of the American Thoracic Society-Infectious Diseases Society of America guidelines for hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit. *Clin Infect Dis.* 2010;50(7):945–52.
70. Kett DH, Cano E, Quartin AA, Mangino JE, Zervos MJ, Peyrani P, et al. Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: An observational, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(3):181–9.
71. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera R V., Kollef MH. Linezolid vs Vancomycin: Analysis of Two Double-Blind Studies of Patients with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nosocomial Pneumonia. *Chest.*

- 2003;124(5):1789–97.
72. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis*. 2012;54(5):621–9.
  73. Peyrani P, Wiemken TL, Kelley R, Zervos MJ, Kett DH, File TM, et al. Higher clinical success in patients with ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* treated with linezolid compared with vancomycin: results from the IMPACT-HAP study. *Crit Care*. 2014;18(3):R118.
  74. Garnacho-Montero J, Corcia-Palomo Y, Amaya-Villar R, Martin-Villen L. How to treat VAP due to MDR pathogens in ICU patients. *BMC Infect Dis*. 2014;14:135.
  75. Bailey KL, Kalil AC. Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) with Multidrug-Resistant (MDR) Pathogens: Optimal Treatment? *Curr Infect Dis Rep*. 2015;17:39.
  76. Kaewpoowat Q, Ostrosky-Zeichner L. Tigecycline: a critical safety review. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;14:2.
  77. Infarmed. Programa Educacional de Tygacil (Tigeciclina) - 1ª versão aprovada em janeiro de 2012 [Internet]. 2015 [cited 2016 May 11]. Available from: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO\\_SEGURANCA/MATERIAIS\\_EDUCACIONAIS/P\\_T/Tygacil\\_tigeciclina\\_versaofinal\\_31012012.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO_SEGURANCA/MATERIAIS_EDUCACIONAIS/P_T/Tygacil_tigeciclina_versaofinal_31012012.pdf)
  78. Pugh R, Grant C, Cooke RPD, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(8).
  79. Dimopoulos G, Matthaïou D. Duration of therapy of ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29(2):218–22.
  80. Russell CJ, Shiroishi MS, Siantz E, Wu BW, Patino CM. The use of inhaled antibiotic therapy in the treatment of ventilator-associated pneumonia and tracheobronchitis: a systematic review. *BMC Pulm Med*. *BMC Pulmonary Medicine*; 2016;16:40.
  81. Zampieri FG, Nassar AP, Gusmao-Flores D, Taniguchi LU, Torres A, Ranzani OT. Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2015;19:150.
  82. Palmer LB. Ventilator-associated infection: the role for inhaled antibiotics. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21:239–49.
  83. Falcó V, Burgos J, Papiol E, Ferrer R, Almirante B. Investigational drugs in phase I and phase II clinical trials for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016;

84. Gandra S, Ellison RT. Modern trends in infection control practices in intensive care units. *J Intensive Care Med.* 2014;29(6):311–26.
85. Bouadma L, Wolff M, Lucet J. Ventilator-associated pneumonia and its prevention. *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25:395–404.
86. Goutier JM, Holzmueller CG, Edwards KC, Klompas M, Speck K, Berenholtz SM. Strategies to enhance adoption of ventilator-associated pneumonia prevention interventions: a systematic literature review. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(8):998–1005.
87. Khan R, Al-Dorzi HM, Al-Attas K, Ahmed FW, Marini AM, Mundekadan S, et al. The impact of implementing multifaceted interventions on the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Am J Infect Control.* Elsevier Inc.; 2016;44(3):320–6.
88. DGS. Norma DGS - “Feixe de Intervenções” de Prevenção de Pneumonia Associada à Intubação [Internet]. 2015 [cited 2016 Mar 21]. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0212015-de-16122015-pdf.aspx>.
89. Alexiou VG, Ierodiakonou V, Dimopoulos G, Falagas ME. Impact of patient position on the incidence of ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Critical Care.* 2009. p. 515–22.
90. Panigada M. Prospective, Randomized, Multi-Center Trial of Lateral Trendelenburg Versus Semi-Recumbent Body Position in Mechanically Ventilated Patients For The Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia [Internet]. 2016 [cited 2016 Mar 21]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01138540>
91. Zanella A, Cressoni M, Epp M, Hoffmann V, Stylianou M, Kolobow T. Effects of tracheal orientation on development of ventilator-associated pneumonia: An experimental study. *Intensive Care Med.* 2012;38(4):677–85.
92. El-Rabbany M, Zaghlol N, Bhandari M, Azarpazhooh A. Prophylactic oral health procedures to prevent hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: A systematic review. *International Journal of Nursing Studies.* 2015. p. 452–64.
93. Cutler LR, Sluman P. Reducing ventilator associated pneumonia in adult patients through high standards of oral care: A historical control study. *Intensive Crit Care Nurs.* 2014;30(2):61–8.
94. Miller MA, Arndt JL, Konkle MA, Chenoweth CE, Iwashyna TJ, Flaherty KR, et al. A polyurethane cuffed endotracheal tube is associated with decreased rates of ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care.* 2011;26(3):280–6.
95. Nseir S, Lorente L, Ferrer M, Rouzé A, Gonzalez O, Bassi GL, et al. Continuous

- control of tracheal cuff pressure for VAP prevention: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Ann Intensive Care*. Springer Paris; 2015;5(1):43.
96. Tokmaji G, Vermeulen H, Müller MC, Kwakman PH, Schultz MJ, Zaat SA. Silver-coated endotracheal tubes for prevention of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;8(7):CD009201.
  97. Damas P, Fripiat F, Ancion A, Canivet J-L, Lambermont B, Layios N, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia and ventilator-associated conditions: a randomized controlled trial with subglottic secretion suctioning\*. *Crit Care Med*. 2015;43(1):22–30.
  98. Carter EL, Duguid A, Ercole A, Matta B, Burnstein RM, Veenith T. Strategies to prevent ventilation-associated pneumonia: the effect of cuff pressure monitoring techniques and tracheal tube type on aspiration of subglottic secretions: an in-vitro study. *Eur J Anaesthesiol*. 2014;31(3):166–71.
  99. Caruso P, Denari S, Ruiz S a L, Demarzo SE, Deheinzelin D. Saline instillation before tracheal suctioning decreases the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2009;37(1):32–8.
  100. Siempos II, Ntaidou TK, Filippidis FT, Choi AMK. Effect of early versus late or no tracheostomy on mortality and pneumonia of critically ill patients receiving mechanical ventilation: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015;3(2):150–8.
  101. Szakmany T, Russell P, Wilkes AR, Hall JE. Effect of early tracheostomy on resource utilization and clinical outcomes in critically ill patients: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth*. 2015;114(3):396–405.

# **ANEXOS**

**Percentages of the ten most frequently isolated microorganisms in ICU-acquired pneumonia episodes by country, EU/EEA, 2012**

	Austria	Belgium	Estonia	France	Germany	Italy	Lithuania	Luxembourg	Portugal	Romania	Slovakia	Spain	United Kingdom	Total
Number of isolates	449	403	96	3760	5406	1435	251	62	347	393	33	928	109	13672
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (%)	23.2	17.6	17.7	21.0	11.5	16.8	13.1	16.1	19.9	18.3	18.2	24.6	5.5	16.6
<i>Staphylococcus aureus</i> (%)	7.6	8.7	7.3	15.1	15.1	14.6	9.2	6.5	19.9	19.3	6.1	13.8	18.3	14.6
<i>Klebsiella</i> spp. (%)	9.1	7.9	15.6	7.3	10.9	16.9	18.7	19.4	11.0	18.8	18.2	10.1	11.0	10.8
<i>Escherichia coli</i> (%)	8.0	9.9	8.3	9.7	12.3	7.5	6.8	3.2	6.9	4.6	15.2	7.3	16.5	10.0
<i>Candida</i> spp. (%)	16.0	1.0	5.2	5.5	13.5	4.9	5.2	11.3	0.0	0.0	12.1	1.8	5.5	8.3
<i>Enterobacter</i> spp. (%)	8.0	11.2	8.3	7.8	6.3	5.9	3.6	4.8	8.4	1.5	3.0	7.4	7.3	6.8
<i>Acinetobacter</i> spp. (%)	0.7	2.0	6.3	2.2	1.6	13.2	18.7	1.6	14.1	26.2	9.1	7.9	2.8	4.8
<i>Enterococcus</i> spp. (%)	4.2	2.0	1.0	1.9	5.7	2.6	2.0	4.8	0.9	2.8	3.0	3.0	0.0	3.6
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (%)	4.2	7.4	4.2	3.8	3.6	2.4	0.8	9.7	2.3	0.5	0.0	4.6	5.5	3.6
<i>Serratia</i> spp. (%)	2.2	4.2	0.0	3.2	3.9	3.0	3.2	0.0	3.5	1.3	0.0	4.5	7.3	3.5

Source: ECDC, HAI-Net ICU, 2012. United Kingdom: data from UK-Scotland only

**Tabela 1 – Retirada de: ECDC. Surveillance Report. Annual epidemiological report. Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections 2014.**

**Intubation-associated pneumonia rates by country, patient-based surveillance, EU/EEA, 2012**

Country	Number of ICUs	Number of patients	Average length of ICU stay (days)	Intubation use (days per 100 patient days)	Intubation-associated pneumonia rate (episodes per 1 000 intubation-days)			
					Pooled country mean	25th percentile	Median	75th percentile
Austria	28	5 687	9.8	54.6	10.6	4.5	8.0	16.8
Belgium	10	1 939	7.5	30.6	15.1	4.1	9.9	19.9
Estonia	6	1 231	10.3	68.1	10.6	6.8	12.1	16.8
France	196	29 553	11.6	60.7	13.7	8.4	12.8	18.3
Italy	140	23 480	9.7	60.6	8.2	3.0	6.6	10.3
Lithuania	26	2 438	8.8	46.9	18.0	0.0	3.7	32.0
Luxembourg	9	2 983	9.3	39.5	3.9	2.7	3.2	3.9
Portugal	27	4 154	11.7	69.2	10.2	4.2	7.3	13.2
Slovakia	8	348	9.5	71.7	12.3	1.6	6.4	18.8
Spain	177	32 399	8.2	46.4	7.4	3.5	6.5	10.9
United Kingdom (a)	1	5 853	8.1	64.9	3.4	3.4	3.4	3.4
All countries	628	110 065	9.7	56.3	10.1	3.9	8.4	14.3

Source: ECDC, HAI-Net ICU, patient-based data 2012. ICUs that reported data on less than 20 patients were excluded.

(a) Only data from UK-Scotland; all ICUs combined (ICU identifiers were not provided)

Pooled country mean: global incidence (all patients combined)

Percentiles: distribution of incidence per ICU

**Tabela 2 – Retirada de: ECDC. Surveillance Report. Annual epidemiological report. Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections 2014.**

Clinical signs for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia				
Johanson criteria	At least 2 of the following: fever >38°C; leukocytosis or leukopenia; purulent secretions			
	Plus			
	A new or progressive chest radiographic infiltrate			
Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS)	Temperature (°C): 36.5–38.4: 0 point; 38.5–38.9: 1 point; <36 or >39: 2 points	Oxygenation (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ): >240 or ARDS: 0 point; ≤240 and no ARDS: 2 points	Tracheal secretions: Absence of secretions: 0 point; nonpurulent secretions: 1 point; purulent secretions: 2 points	
	Blood leukocytes (cells/μl): 4000–11 000: 0 point; <4000 or >11 000: 1 point; ≥50% bands: 2 points	Pulmonary radiograph: no infiltrate: 0 point; radiographic progression (CHF and ARDS excluded): 2 points	Endotracheal aspirate: Minimal or no growth: 0 point; moderate or heavy growth: 1 point; same bacteria seen on Gram stain: add 1 point	
Total score >6 consistent with VAP				
ARDS, acute respiratory distress syndrome				
CHF, congestive heart failure				
Clinical diagnostic approach	At least 2 of the following: (1) temperature: >38°C; (2) WBC: >12 000/μl, or <4000/μl; (3) purulent sputum <sup>a</sup> ; (4) hypoxia <sup>b</sup>	New and persistent infiltrate	BAL ≥10 <sup>4</sup> cfu/ml or PSB ≥10 <sup>3</sup> cfu/ml	Endotracheal aspirate: semi-quantitative (SQ-ETA): moderate (++++) to heavy (++++) growth or quantitative (Q-ETA): ≥10 <sup>5-6</sup> cfu/ml

BAL, bronchoalveolar lavage (bronchoscopic or nonbronchoscopic); PSB, protective specimen brush.

<sup>a</sup>Purulent sputum defined as at least 25 neutrophils and less than or equal to 10 squamous epithelial cells per low-power field.

<sup>b</sup>Defined as increase in inspired oxygen (FiO<sub>2</sub>) of at least 0.20 or an increase in positive end-expiratory pressure (PEEP) of greater than 3 cm of H<sub>2</sub>O.

**Tabela 3 – Retirada de: Grgurich PE, Hudcova J, Lei Y, Sarwar A, Craven DE. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: controversies and working toward a gold standard. *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26(2):140–50.**

## Centers for Disease Control Diagnosis of Pneumonia

---

---

### Radiology

Two or more serial chest radiographs with at least one of the following:

New or progressive infiltrate

Consolidation

Cavitation

### Signs/symptoms

At least one of the following:

Fever ( $> 38^{\circ}\text{C}$ )

Leukopenia ( $< 4,000$  white blood cells/mL) or leukocytosis ( $\geq 12,000$  white blood cells/mL)

Altered mental status, if age  $\geq 70$  y

At least two of the following:

New purulent sputum ( $\geq 25$  neutrophils and  $\leq 10$  squamous epithelial cells per low power field [ $\times 100$ ]) or change in sputum characteristics or amount

New or worsening cough, dyspnea, tachypnea

Rales

Worsening gas exchange

### Microbiology

At least one of the following:

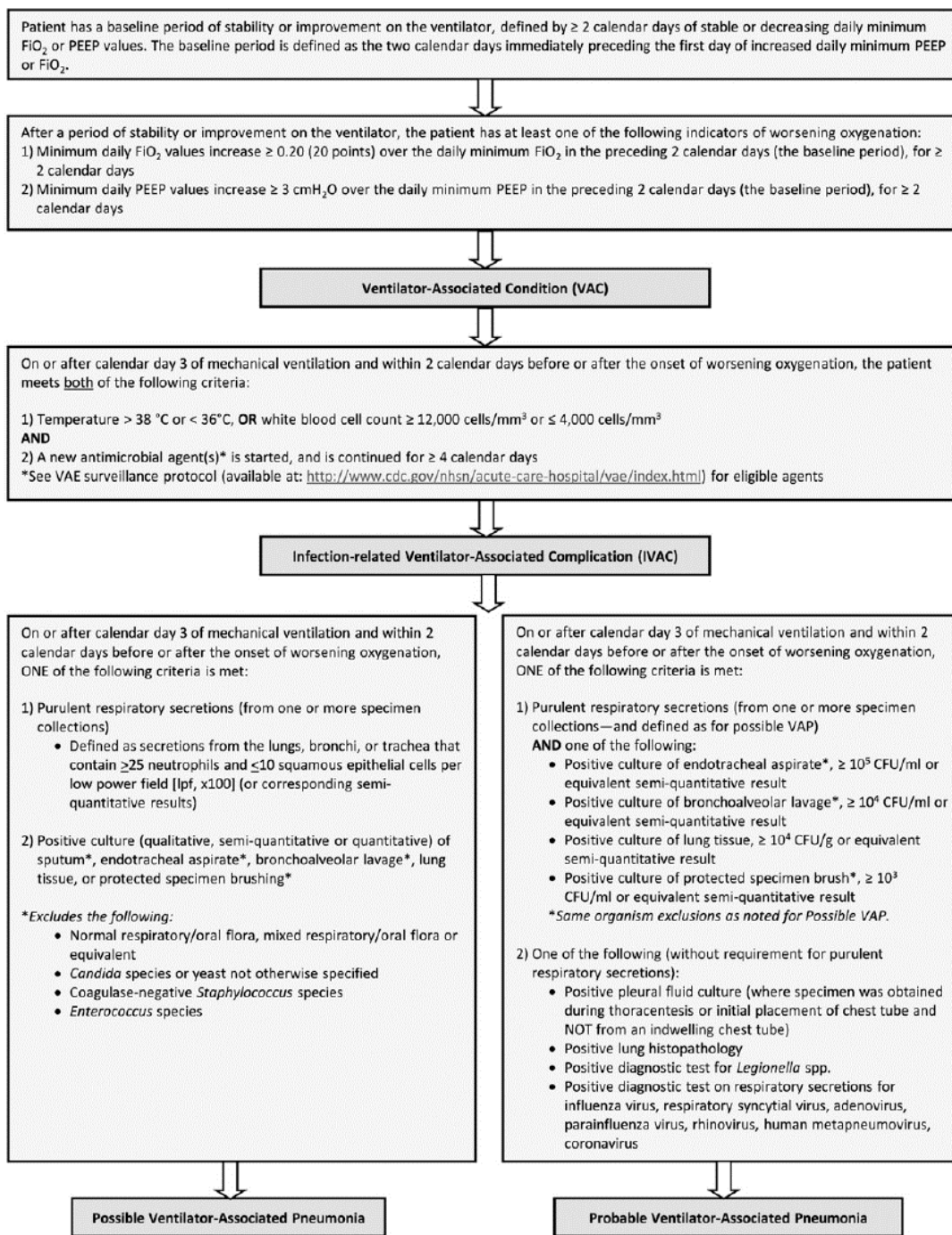
Positive quantitative culture from minimally contaminated lower respiratory tract specimen. Specimen obtained via endotracheal suctioning is not a minimally contaminated specimen and therefore does not meet the laboratory criteria.

Positive culture of pleural fluid

Positive culture on lung tissue histological exam

Positive growth in blood culture not related to another source of infection

**Tabela 4** – Retirada de: Mietto C, Pincioli R, Patel N, Berra L. Ventilator associated pneumonia: evolving definitions and preventive strategies. *Respir Care*. 2013;58(6):990–1007.



Ventilator-associated events (VAE) surveillance definition algorithm. Available at: <http://www.cdc.gov/nhsn/acute-care-hospital/vae/index.html>. PEEP = positive end-expiratory pressure; VAP = ventilator-associated pneumonia.

**Algoritmo 1 – Retirado de: Magill SS, Klompas M, Balk R, Burns SM, Deutschman CS, Diekema D, et al. Executive summary: Developing a new, national approach to surveillance for ventilator-Associated events. *Ann Am Thorac Soc.* 2013;10:S220–3.**

The Proposed CEPPIS

Parameter	Points		
	0	1	2
CEPPIS			
Tracheal secretion	Nonpurulent	...	Purulent
Procalcitonin, ng/mL	< 0.5	≥ 0.5 and < 1	≥ 1
Culture of tracheal aspirate	Negative	...	Positive
Temperature, °C	≥ 36 and < 38.4	≥ 38.5 and < 38.9	< 36 or ≥ 39
Infiltrates on chest echograph	Negative	...	Positive
Oxygenation: Pao <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub>	> 240 or ARDS	...	≤ 240 and no evidence of ARDS

**Tabela 5** – Retirada de: Zagli G, Cozzolino M, Terreni A, Biagioli T, Caldini A Lucia, Peris A. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a pilot, exploratory analysis of a new score based on procalcitonin and chest echography. Chest. 2014;146(6):1578–85.

Potential pathogen	ATS Early onset, no MDR risk, any disease severity	BSAC Early onset, no MDR risk, no other risk factors	CCCTG	G-HAP No MDR risk	PEG CPR score 0–2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Enteric gram-negative bacilli: <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterobacter sp.</i> <i>Proteus sp.</i> <i>Serratia marcescens</i>	Ceftriaxone (3rd gen cephalosporin) or Levofloxacin, moxifloxacin or Ciprofloxacin (fluoroquinolone) or Ampicillin/sulbactam (aminopenicillin/BLI) or Ertapenem (carbapenem)	Amoxicillin/clavulanic acid (aminopenicillin/BLI) or Cefuroxime (2nd gen cephalosporin) <b>Early-onset, MDR risk and/or other risk factors</b> Cefotaxime or ceftriaxone (3rd gen cephalosporin) or Fluoroquinolone or Piperacillin/tazobactam (acylaminopenicillin/BLI)	Depends on locale spectrum of pathogens and susceptibility	4th gen cephalosporin or Aminopenicillin/BLI or Ertapenem or Fluoroquinolone	Ceftriaxone, cefotaxime (3rd gen cephalosporin) or Levofloxacin or Moxifloxacin (fluoroquinolone) or Ampicillin/sulbactam, amoxicillin/clavulanic acid (aminopenicillin/BLI) or Ertapenem (carbapenem)
	<b>Late onset or MDR risk, any disease severity</b>	<b>Late onset</b>		<b>MDR risk</b>	<b>CPR score 3–5</b>
Above and MDR pathogens: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL) <i>Acinetobacter sp.</i>	Cefepime, ceftazidime (4th/3rd gen cephalosporin) or Imipenem, meropenem (carbapenem) or Piperacillin/tazobactam (acylaminopenicillin/BLI) plus Ciprofloxacin, levofloxacin (fluoroquinolone) or Amikacin, gentamicin or tobramycin (aminoglycoside)	Depends on locale spectrum of pathogens and susceptibility		Piperacillin/tazobactam or Imipenem, meropenem or 4th gen cephalosporin plus Aminoglycoside or Fluoroquinolone	Cefepime (4th gen cephalosporin) or Doripenem, imipenem, meropenem (carbapenem) or Piperacillin/tazobactam (acylaminopenicillin/BLI) <b>CPR score 6 and more</b> Treatment for CPR 3–5 plus Ciprofloxacin, levofloxacin (fluoroquinolone) or Amikacin, gentamicin or tobramycin (aminoglycoside) or Fosfomycin
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	Plus Linezolid, vancomycin	Linezolid, vancomycin		Linezolid, vancomycin	Linezolid, vancomycin
<i>Legionella pneumophila</i>	Macrolide or fluoroquinolone instead of aminoglycoside	–		–	Macrolide or fluoroquinolone

Abbreviations: ATS, American Thoracic Society; BLI, beta-lactamase inhibitor; BSAC, British Society for Antimicrobial Chemotherapy; CCCTG, Canadian Critical Care Trials Group; CPR, clinical patient risk score; G-HAP, S3-Guideline for hospital-acquired pneumonia in Germany; gen, generation; MDR, multidrug resistance; PEG, Paul-Ehrlich-Gesellschaft; ESBL, extended-spectrum beta-lactamase.

**Tabela 6** – Retirada de: Wilke M, Grube R. Update on management options in the treatment of nosocomial and ventilator assisted pneumonia: Review of actual guidelines and economic aspects of therapy. *Infection and Drug Resistance*. 2013.



The lateral Trendelenburg position adopted in the Gravity Ventilator-Associated Pneumonia trial (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01138540>) resembles the lateral safety position. The slight Trendelenburg is required to obtain the orientation of the trachea and endotracheal tube below the horizontal.

**Figura 1** – Retirada de: Mietto C, Pinciroli R, Patel N, Berra L. Ventilator associated pneumonia: evolving definitions and preventive strategies. *Respir Care*. 2013;58(6):990–1007.