

# Diretrizes brasileiras para tratamento das pneumonias adquiridas no hospital e das associadas à ventilação mecânica - 2007

## Apresentação

A pneumonia adquirida no hospital, especialmente quando associada à ventilação mecânica, representa um grande desafio diagnóstico e terapêutico, a despeito de todo o progresso da medicina atual. A maior longevidade da população, a utilização de fármacos imunossupressores, e o desenvolvimento de novos procedimentos médicos intervencionistas, modificaram a interação hospedeiro-agente infeccioso, favorecendo a emergência de novos microorganismos e o desenvolvimento de patógenos resistentes. A ausência de um padrão áureo para o diagnóstico, que possa ser usado de rotina, o uso indiscriminado de antimicrobianos, e o tratamento empírico inadequado, são fatores que também alicerçam este permanente desafio. Na década de noventa, os trabalhos científicos buscavam o melhor método para o diagnóstico etiológico, bem como a distinção entre infecção e colonização. Métodos invasivos foram comparados aos não invasivos, procurando-se estabelecer a sua melhor aplicabilidade na prática clínica. Culturas quantitativas foram consolidadas como a melhor forma para distinguir colonização de infecção, com o intuito de promover o uso racional de antimicrobianos. No final dos anos 90, diversos desfechos em relação aos métodos de diagnóstico etiológico foram avaliados, tais como mortalidade, tempo de internação em unidade de terapia intensiva, dias de ventilação mecânica, e tempo livre de antibióticos, dentre outros, com resultados conflitantes e não conclusivos. Naquela oportunidade, vários estudos demonstraram que a utilização de esquemas empíricos, com antibióticos adequados e ministrados precocemente, produzia maior impacto na mortalidade, desestimulando a utilização rotineira de métodos invasivos, em busca da etiologia. Com base nessas evidências, a caracterização clínica do hospedeiro, o conhecimento da prevalência dos agentes bacterianos, e seu perfil de sensibilidade, no hospital e na unidade de terapia intensiva, tornaram-se elementos de fundamental importância na elaboração dos esquemas antimicrobianos adequados. Estudos subseqüentes mostraram que as causas de tratamentos inadequados decorrem da presença de agentes Gram-negativos multiresistentes e do *Staphylococcus aureus* oxacilina-resistente. Em face desse conhecimento, as diretrizes internacionais passaram a valorizar a presença eventual de fatores de risco que pudessem favorecer a infecção por germes potencialmente resistentes, em detrimento do tempo de início da pneumonia. Estas novas informações estimularam a revisão do Consenso publicado pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, em 2001. Estas Diretrizes não pretendem estabelecer normas rígidas para a utilização de antimicrobianos no tratamento da pneumonia adquirida no hospital, especialmente quando associada à ventilação mecânica. Seu principal objetivo consiste em fornecer orientações que permitam a elaboração de estratégias diagnósticas e terapêuticas adequadas. Pretende-se, ainda, ressaltar a magnitude do problema, discutir os métodos disponíveis para a identificação de agentes etiológicos, caracterizar os possíveis fatores de risco para a aquisição de patógenos multiresistentes, e enfatizar a necessidade de um trabalho em equipe para abordar um doente grave. As Diretrizes procuram estimular o conhecimento da prevalência dos agentes em cada unidade, decidir quais as estratégias para a redução da resistência bacteriana e, por fim, discutir a elaboração do melhor esquema de tratamento para cada hospital e sua unidade de terapia intensiva. O melhor esquema de tratamento para pneumonia em um determinado hospital pode ser inadequado para outro. Pretende-se, com isso, estimular a criação de equipes multidisciplinares, que possam elaborar protocolos institucionais, assegurando o melhor esquema de tratamento antimicrobiano empírico para os pacientes que desenvolverem a pneumonia adquirida no hospital.

Os Editores

## Metodologia de trabalho adotada para a elaboração destas diretrizes

A Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, por meio da Comissão de Infecções Respiratórias e Micose pulmonares, reconheceu a necessidade de revisar o seu último Consenso Brasileiro de Pneumonia Hospitalar (2002). Para tal, vários dos seus associados de reconhecido saber foram convidados. Representantes da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Associação de Medicina Intensiva Brasileira também compuseram este grupo. O tema foi dividido em tópicos, e formados grupos de trabalho conforme os temas selecionados. Os artigos foram revisados, e classificados segundo recomendação da Associação Médica Brasileira, conforme consta no Quadro 1, e serviram de base para a elaboração destas Diretrizes. Uma vez reunido o material, cada participante recebeu o texto para revisar e proceder às modificações pertinentes. A versão final e os tópicos controversos foram definidos em reunião dos participantes, ocorrida em 14 e 15 de junho de 2006, na cidade de Porto Alegre - Rio Grande do Sul.

A pneumonia adquirida no hospital (PAH) e a pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) são complicações frequentes em pacientes hospitalizados, principalmente naqueles admitidos nas Unidades de Terapia Intensiva. Nestas unidades,

a maior parte das pneumonias hospitalares são, de fato, casos de PAVM, que ocorrem em aproximadamente 10 a 25% dos pacientes submetidos a esta modalidade terapêutica.<sup>(1)</sup> A incidência varia de acordo com as características do paciente e os métodos diagnósticos empregados. O risco é maior na primeira semana de ventilação mecânica (VM), sendo 3% ao dia, e diminuindo progressivamente, com a duração da intubação, para 2% ao dia na segunda semana, e 1% ao dia da terceira semana em diante.<sup>(2)</sup> Vários fatores de risco para o desenvolvimento de PAH e PAVM têm sido estudados. O desenvolvimento de PAVM é primariamente devido à aspiração de secreções de orofaringe, do condensado formado no circuito do respirador, ou do conteúdo gástrico colonizado por bactérias patogênicas. Sua importância é evidente pelo fato de constituir-se em um determinante independente de mortalidade e falência múltipla de órgãos nos pacientes criticamente enfermos.<sup>(3)</sup> Vários fatores de risco específicos, que predispõem ao desenvolvimento de pneumonias, têm sido identificados; dentre eles, uso prévio de antibióticos, administração de antiácidos e bloqueadores de receptores H2, necessidade de reintubação, posição supina, uso de cânula nasogástrica, presença de traqueostomia, e transporte dentro do hospital.<sup>(4)</sup>

Uma análise de banco de dados norte-americano, incluindo mais de nove mil pacientes em

**Quadro 1** - Gaus de evidência utilizadas.

| Grau de Evidência | Recurso de Evidência                              | Definição                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A                 | ERCs<br>Rica base de dados                        | A evidência é baseada em ERCs, bem delineados, que fornecem um modelo consistente de descobertas na população para a qual a recomendação é feita. A categoria "A" requer números substanciais de estudos, envolvendo número adequado de participantes.                                                                                                                                                                                          |
| B                 | ERCs<br>Limitada base de dados                    | A evidência é baseada em estudos de intervenção, que incluem somente um número limitado de pacientes, análises post-hoc ou de subgrupos de ERCs, ou meta-análise de ERCs. Em geral, a categoria "B" é pertinente quando existem poucos ensaios randômicos, quando eles são pequenos em extensão, quando são realizados em uma população que difere da população-alvo recomendada, ou quando os resultados são, de alguma forma, inconsistentes. |
| C                 | Ensaios não-randômicos.<br>Estudos observacionais | A evidência é baseada em ensaios não-controlados e não-randômicos, ou em estudos de observação.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| D                 | Consenso entre os participantes do painel         | Esta categoria é utilizada somente em casos nos quais o fornecimento de algum tipo de ajuda foi considerado valioso, mas a literatura sobre o assunto foi considerada insuficiente para justificar a colocação em uma das outras categorias. O Painel Consensual é baseado em experiência ou conhecimento clínico que não se enquadre nos critérios acima listados.                                                                             |

ERC: Ensaio randômico e controlado.

VM por mais de 24 h, demonstrou a ocorrência de 9,3% de pneumonia, sendo o intervalo de tempo, entre a intubação e o diagnóstico, de 3,3 dias.<sup>(5)</sup> Na avaliação de fatores de risco, convém assinalar que, atualmente, os pacientes críticos são admitidos em unidades de terapia intensiva (UTIs) especializadas. Além de UTI cirúrgica ou clínica, existem UTIs para pacientes neurológicos, UTIs para pacientes em pós-operatório de cirurgia cardiovascular, UTIs coronarianas, UTIs respiratórias, e UTIs de transplantes. Cada uma destas possui uma população com características próprias. Em pacientes com acidente vascular cerebral agudo, por exemplo, um estudo mostrou incidência de 21% de PAH. Os fatores de risco independentes foram VM, radiografia anormal na admissão, e disfagia.<sup>(6)</sup>

Existem poucos estudos acerca da epidemiologia da PAVM no Brasil. Em estudo conduzido em 99 hospitais brasileiros, a pneumonia foi responsável por 28,9% de todas as infecções nosocomiais e, destas, 50% ocorreram em pacientes ventilados mecanicamente. Este estudo estima acréscimo de 13,3 dias de internação na unidade de terapia intensiva, em razão da aquisição da PAVM.<sup>(7)</sup> Outro estudo nacional, que avaliou a mortalidade em PAVM, atribui a esta condição aumento de 25% da letalidade.<sup>(8)</sup> Alguns autores<sup>(9)</sup> encontraram taxa de 13,1/1000 pacientes/dia. A PAH foi a segunda infecção mais comum e 63,7% estavam associadas à VM. Outros autores<sup>(10)</sup> conduziram um estudo envolvendo 106 pacientes. Destes, 33 (31%) foram classificados por critérios radiológicos como portadores de PAVM. Os fatores de risco independentes foram o sexo masculino, admissão na UTI por trauma, e o grau de gravidade intermediário da doença subjacente.

Em pacientes admitidos no pós-operatório de cirurgias cardíacas, que freqüentemente são tratados em unidades especializadas, é descrita uma incidência de PAVM de 7,87%, sendo 34 episódios para 1.000 dias de VM. Foram identificados como fatores de risco independentes: úlcera péptica, *New York Heart Association* classe funcional 3, doença do Sistema Nervoso Central, necessidade de suporte mecânico circulatório, duração da VM maior do que quatro dias e reintubação.<sup>(11)</sup> A influência da gravidade do paciente, medida por meio de escores validados nas UTIs, mostra um escore mais alto para os pacientes que desenvolvem infecções adquiridas no hospital.

As várias formas de monitoramento e de terapêutica invasiva, como alimentação enteral e parenteral, dispositivos intravasculares para administração de medicamentos, medidas de parâmetros hemodinâmicos, e hemodiálise, contribuem para o risco de desenvolvimento de infecção adquirida no hospital. O uso incorreto de antimicrobianos constituiu-se, também, em um fator importante para a ocorrência de pneumonia, freqüentemente por bactérias resistentes.

As estratégias para prevenção de PAH/PAVM podem reduzir a morbidade, a mortalidade, e os custos.

## Definições

As pneumonias que ocorrem em pacientes submetidos à assistência, procedimentos médicos, ou institucionais, constituem-se em importante causa de morbidade e mortalidade, não obstante os avanços obtidos nos métodos diagnósticos e recursos terapêuticos nos últimos anos. À vista das diferentes formas de apresentação e fatores de risco, a pneumonia relacionada à assistência tem sido definida da seguinte forma.<sup>(12)</sup>

### PAH

A PAH é aquela que ocorre após 48 h da admissão hospitalar, geralmente tratada na unidade de internação (enfermaria/apartamento), não se relacionando à intubação endotraqueal e VM; podendo, entretanto, ser encaminhada para tratamento em UTI, quando se apresenta ou evolui de forma grave. Dentro deste conceito, deve ser considerado o tempo de incubação médio característico de cada germe.

Devido a implicações etiológicas, terapêuticas e prognósticas, a PAH tem sido classificada quanto ao tempo decorrido desde a admissão até o seu aparecimento. A PAH precoce é a que ocorre até o quarto dia de internação, sendo considerada tardia a que se inicia após cinco dias da hospitalização.

### PAVM

A PAVM é aquela que surge 48-72 h após intubação endotraqueal e instituição da VM invasiva. De modo similar, a PAVM também é classificada em precoce e tardia. A PAVM precoce é a que ocorre até o quarto dia de intubação e início da VM, sendo a PAVM tardia a que se inicia após o quinto dia da intubação e VM.

Apesar da validade desta classificação, para muitos centros hospitalares e unidades de terapia intensiva, a ocorrência de PAH causada por germes resistentes, comumente associados à de início tardio, tem sido relatada com relativa frequência em pacientes portadores de PAH de início precoce. Este fato reforça a necessidade do conhecimento da microbiota local, e do respectivo perfil de sensibilidade, essencial para a adoção de protocolos institucionais mais adaptados à realidade de cada unidade, permitindo o uso racional dos recursos diagnósticos e terapêuticos disponíveis.

### ***Pneumonia relacionada a cuidados de saúde***

A pneumonia relacionada a cuidados de saúde ocorre em pacientes com as seguintes características: residentes em asilos ou tratados em sistema de internação domiciliar, pacientes que receberam antimicrobianos por via endovenosa, ou quimioterapia, nos 30 dias precedentes à atual infecção, pacientes em terapia renal substitutiva, e aqueles que foram hospitalizados em caráter de urgência por dois ou mais dias, nos últimos 90 dias antes da infecção.

### ***Traqueobronquite hospitalar***

Traqueobronquite hospitalar caracteriza-se pela presença dos sinais de pneumonia, sem a identificação de opacidade radiológica nova ou progressiva, descartadas outras possibilidades diagnósticas que possam justificar tais sintomas, sobretudo a febre. O isolamento de germes em culturas, dissociado dos sinais, não permite o diagnóstico de traqueobronquite hospitalar, não devendo servir de estímulo à introdução de antibióticos, ou eventual modificação da terapêutica vigente.

### **Fatores de risco e patogênese**

Para o desenvolvimento de PAH, há a necessidade de que os patógenos alcancem o trato respiratório inferior e sejam capazes de vencer os mecanismos de defesa do sistema respiratório, que incluem os mecânicos (reflexo glótico e da tosse, e sistema de transporte mucociliar), humorais (anticorpos e complemento), e celulares (leucócitos polimorfonucleares, macrófagos e linfócitos).<sup>(1,12,13)</sup>

São considerados fontes de patógenos para PAH muitos dispositivos e equipamentos utilizados no

ambiente hospitalar, e seus elementos associados, como: ar, água, sondas, tubos e fômites.

Uma outra fonte importante de infecção decorre da transferência de patógenos entre pacientes, ou entre estes e os profissionais de saúde. Além disso, uma série de fatores do hospedeiro, ou de intervenções terapêuticas a ele aplicadas, favorece a colonização por germes hospitalares, como: extremos de idade; gravidade da doença de base; cirurgias prévias (torácicas ou abdominais altas); depressão do sensorio; doença cardiopulmonar; necessidade de terapia respiratória, desde nebulizações e oxigenoterapia até a utilização de prótese traqueal e suporte ventilatório invasivo, além de procedimentos que envolvam manipulação do trato respiratório (Tabela 1).<sup>(1,3,12)</sup>

A via principal para a entrada de microorganismos no trato respiratório inferior consiste na aspiração de secreção da orofaringe. Nos casos de pacientes intubados, podem originar-se da secreção que se acumula acima do balonete do tubo. Outros reservatórios potenciais são as cavidades sinusais, e o trato digestivo superior, embora ainda persistam controvérsias a esse respeito. A presença de um biofilme, com contaminação por bactérias dentro do tubo traqueal, também tem sido implicada como uma fonte para inoculação de microorganismos nos pulmões, quando da aspiração traqueal ou realização de broncoscopia. A inalação de aerossóis contaminados constitui via de acesso de patógenos aos pulmões. O acesso pela corrente sanguínea, seja a partir de cateteres ou por translocação bacteriana a partir do trato gastrointestinal, também deve ser considerado.<sup>(12)</sup>

Os fatores de risco para PAH podem ser classificados em modificáveis ou não modificáveis. Fatores de risco não modificáveis são: idade, escore de gravidade, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), doenças neurológicas, traumas e cirurgias. A interferência nos fatores modificáveis pode ser realizada por meio de medidas de relativa simplicidade, tais como: lavagem e desinfecção das mãos; instituição de protocolos que visem a redução de prescrições inadequadas de antimicrobianos; e vigilância microbiológica, com informação periódica aos profissionais, quanto à prevalência e resistência da microbiota. A administração dos hospitais deve estar ciente da necessidade de prover pessoal suficiente, a fim de assegurar a relação adequada enfermagem/paciente, especialmente nas unidades

de tratamento intensivo. Outras iniciativas, tais como: implementação de protocolos de sedação e desmame ventilatório, bem como a remoção precoce de dispositivos invasivos, podem reduzir a prevalência de infecções nosocomiais.

Ponto Fundamental:

- Procedimentos invasivos que envolvam manipulação das vias aéreas devem ser evitados sempre que possível, pois predisõem ao desenvolvimento de pneumonia. (Grau C)

## Diagnóstico

### Crítérios

A primeira etapa do diagnóstico consiste em avaliar se a síndrome infecciosa apresentada pelo paciente é compatível com pneumonia ou se há alternativas a este diagnóstico. Isto implica criteriosa avaliação dos sinais, pesquisa de fatores e condições de risco para agentes etiológicos específicos, indis-

**Tabela 1** – Fatores de risco independentes para pneumonia associada à ventilação mecânica<sup>#</sup>.

Fatores maiores (OR > 3,0)

- Trauma
- Queimadura
- Doença neurológica\*
- Tempo de ventilação mecânica (> 10 dias)\*\*
- Broncoaspiração presenciada\*\*
- Colonização do trato respiratório por bacilos Gram-negativos
- Ausência de antibioticoterapia\*\*
- Uso de PEEP ( $\geq 7,5$  cmH<sub>2</sub>O)

Fatores menores (OR 1,5 a 3,0)

- Doença cardiovascular\*
- Doença respiratória
- Doença gastrointestinal
- Cirurgia torácica ou abdominal
- Administração de bloqueadores neuromusculares\*\*
- Tabagismo ( $\geq 20$  maços-anos)
- Hipoalbuminemia na admissão (Alb  $\leq 2,2$  g/dL)

Outros fatores (análise univariada, não confirmados na regressão logística):

- Idade (> 60a)
- Sexo masculino
- Paciente proveniente da emergência
- Piora do SOFA
- Nutrição nasoenteral
- Nutrição enteral por qualquer via
- SARA
- Insuficiência renal
- Bacteremia
- Dreno de tórax

<sup>#</sup>Diagnóstico principal; <sup>\*\*</sup>Variáveis tempo-dependentes; <sup>#</sup>Adaptado de Cook *et al.*<sup>(14)</sup> e de George *et al.*<sup>(15)</sup>; PEEP: *positive end-expiratory pressure* (pressão positiva ao final da expiração); SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment* (Avaliação de Falência Sequencial de Órgãos).

pensáveis à definição de caso, e estabelecimento da gravidade do mesmo. Em pacientes não intubados, a acurácia dos sinais radiológicos é incerta, uma vez que a maior parte das evidências disponíveis advêm de pacientes em VM, nos quais os métodos broncoscópicos para pesquisa microbiológica são mais freqüentemente realizados.

A suspeita clínica de PAVM se baseia no aparecimento de infiltrado pulmonar novo ou progressivo à radiografia do tórax, associado à presença de sinais e alterações laboratoriais, tais como<sup>(13)</sup>: 1) febre ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), 2) leucocitose ( $>10.000/\text{mm}^3$ ) ou leucopenia ( $<4.000/\text{mm}^3$ ), e 3) secreção traqueal purulenta. A acurácia diagnóstica destes critérios, avaliada em estudos comparativos com autópsia, depende largamente do número de critérios utilizados. A utilização dos três critérios associados ao critério radiológico acarreta uma sensibilidade inferior a 50%, enquanto que a utilização de apenas um dos critérios incorre em redução da especificidade para menos de 35%. A utilização apenas de critérios pode incorrer em significativo número de tratamentos desnecessários e erros de avaliação diagnóstica.

A combinação de sinais radiológicos mostra 20 a 25% de resultados falso-positivos, e 30 a 35% de falso-negativos. Isto se deve, em parte, à significa-

tiva ocorrência de outras doenças, cuja apresentação e sinais podem ser similares, tais como: tromboembolia pulmonar, atelectasias, dano alveolar difuso, edema pulmonar, toxicidade por fármacos e hemorragia alveolar.<sup>(12,16)</sup>

### ***Escores de infecção pulmonar***

Considerando-se que eventuais diagnósticos falso-positivos exercem forte impacto no uso indiscriminado de antibióticos, na pressão seletiva, favorecendo o desenvolvimento de patógenos de maior resistência, bem como no aumento de custos do tratamento e da taxa de mortalidade, um grupo de autores<sup>(17)</sup> criou o *Clinical Pulmonary Infection Score* (CPIS, Escore Clínico de Infecção Pulmonar) em que os achados, o Gram e culturas do aspirado traqueal, presentes no momento da suspeita diagnóstica, são pontuados, gerando um escore total de, no máximo, 12 pontos (0-12). Ao CPIS superior a seis associou-se a alta probabilidade da presença de PAVM, com sensibilidade e especificidade de 93 e 100%, respectivamente (Quadro 2). Entretanto, em outros estudos, o CPIS obteve sensibilidade de 72-77% e especificidade de 42-85%, comparativamente a outros métodos, obtendo acurácia semelhante ao uso dos três critérios clínicos.

**Quadro 2** - CPIS: Escore clínico de infecção pulmonar.

|                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Temperatura $^{\circ}\text{C}$                                                                             |
| • $\geq 36.5$ e $\leq 38.4$ = 0 ponto                                                                      |
| • $\geq 38.5$ e $\leq 38.9$ = 1 ponto                                                                      |
| • $\geq 39.0$ ou $\leq 36.0$ = 2 pontos                                                                    |
| Leucometria sanguínea (por $\text{mm}^3$ )                                                                 |
| • $\geq 4.000$ e $\leq 11.000$ = 0 ponto                                                                   |
| • $< 4.000$ ou $> 11.000$ = 1 ponto + bastões $\geq 500$ = + 1 ponto                                       |
| Secreção traqueal ( 0-4+, cada aspiração, total/dia)                                                       |
| • $< 14+$ = 0 ponto                                                                                        |
| • $\geq 14+$ = 1 ponto + secreção purulenta = + 1 ponto                                                    |
| Índice de oxigenação: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , mmHg                                                   |
| • $> 240$ ou SARA = 0 ponto                                                                                |
| • $\leq 240$ e ausência de SARA = 2 pontos                                                                 |
| Radiografia do tórax                                                                                       |
| • sem infiltrado = 0 ponto                                                                                 |
| • Infiltrado difuso = 1 ponto                                                                              |
| • Infiltrado localizado = 2 pontos                                                                         |
| Cultura semiquantitativa do aspirado traqueal (0 - 1 - 2 ou 3+)                                            |
| • Cultura de bactéria patogênica $\leq 1+$ ou sem crescimento = 0 ponto                                    |
| • Cultura de bactéria patogênica $> 1+$ = 1 ponto + mesma bactéria identificada ao Gram $> 1+$ = + 1 ponto |

Modificações da forma original do CPIS foram propostas (retirada do critério microbiológico), com o intuito de torná-lo útil como teste de triagem, para a tomada de decisões quanto ao início e à avaliação subsequente do tratamento. A reavaliação do tratamento deve ocorrer por volta do terceiro dia, quando pacientes respondedores e de melhor prognóstico apresentarão sinais correspondentes de melhora. A utilização desta estratégia pode permitir a interrupção precoce da terapêutica nos pacientes de baixa probabilidade diagnóstica.<sup>(18)</sup> Neste caso, pacientes com baixa probabilidade clínica de PAVM e com CPIS < 6 no terceiro dia do tratamento empírico, a antibioticoterapia poderia ser descontinuada, sem que, com isso, ocorra aumento da taxa de mortalidade.

Recentemente <sup>(19)</sup>, verificou-se que a utilização prospectiva e seriada da versão simplificada do CPIS, em pacientes submetidos à VM, identificou precocemente o desenvolvimento de PAVM, antes do aparecimento dos sinais clássicos da doença. Neste estudo, os pacientes tratados precocemente (dentro de 24 h da suspeita clínica pelo CPIS) e de forma adequada, apresentaram menor taxa de mortalidade. Esta estratégia necessita de validação em outros estudos, que avaliem o tempo ideal para início de antibioticoterapia precoce.

A PAVM parece incidir mais freqüentemente (55% x 28%) em pacientes acometidos pela síndrome da angústia respiratória aguda (SARA). Cerca de 90% dos casos ocorrem após a primeira semana de VM, contra os 60% nos pacientes não acometidos, devido à exposição prévia a antibióticos, o que explica também a prevalência de germes de maior resistência à terapêutica neste grupo selecionado de pacientes. As alterações radiológicas difusas da SARA freqüentemente dificultam o reconhecimento daquelas relacionadas à pneumonia. O diagnóstico, nestes casos, depende de alto índice de suspeita, de avaliação criteriosa quanto ao amplo diagnóstico diferencial, e da realização de exames microbiológicos de amostras de secreções respiratórias.

### ***Diagnóstico radiológico***

O exame radiológico do tórax, embora tenha papel fundamental na suspeição diagnóstica, tem baixo valor preditivo positivo, uma vez que as alterações encontradas não se correlacionam bem com os achados histopatológicos e com os agentes etiológicos. De fato, há grande discordância de

interpretações de alterações radiológicas entre observadores, e mesmo entre especialistas, em relação ao diagnóstico clínico presuntivo, como também em relação à predição da etiologia.<sup>(20)</sup> São comuns outras doenças concomitantes, proporcionando infiltrados e consolidações pulmonares, podendo-se citar o derrame pleural, edema pulmonar, infarto pulmonar, hemorragia alveolar, atelectasias, síndrome do desconforto respiratório agudo, e tumores, assim como outras possíveis explicações.<sup>(21)</sup> Além disto, a radiografia de tórax realizada no leito apresenta limitações que podem comprometer a sua interpretação. Na prática, são utilizados aparelhos portáteis, e os exames são realizados em projeção antero-posterior. Um estudo verificou que a sensibilidade dos aparelhos portáteis usados nas radiografias de tórax é muito baixa para reconhecer opacidades alveolares em segmentos basais pulmonares em pacientes não intubados; tão baixa que pode chegar a apenas 33%.<sup>(22)</sup> A presença e magnitude das opacidades pulmonares podem, também, ser influenciadas pelo modo ventilatório utilizado: a VM, com pressão de suporte, pode acentuar o tamanho das opacidades, em comparação com a ventilação mandatória intermitente.<sup>(23)</sup>

Os sinais radiológicos têm, no diagnóstico da PAVM, sensibilidade de 87–100% para infiltrados alveolares, 58–83% para a identificação de broncogramas aéreos, e 50–78% para infiltrado pulmonar novo ou infiltrados progressivos. Entretanto, a especificidade é ainda desconhecida, pois não se sabe ao certo o número de pacientes não afetados, sem alterações radiológicas.<sup>(21)</sup>

A necessidade da realização diária e rotineira de radiografia de tórax nos pacientes internados em UTI é, ainda, motivo de intenso debate. Há, no momento, defensores de duas estratégias: a primeira preconiza a realização de exames rotineiros matinais em todos os pacientes em VM, e em pacientes com problemas cardiopulmonares agudos; na segunda, indica-se a realização da radiografia quando da ocorrência de modificação do estado clínico ou de mudanças de dispositivos invasivos, ou de suporte. Os estudos são contraditórios e apresentam diferenças e limitações metodológicas importantes.<sup>(25–28)</sup> Estudos adicionais são necessários para verificar a validade e o impacto do encontro de novas e inesperadas alterações radiológicas, na evolução e desfechos em pacientes críticos.

A tomografia computadorizada do tórax pode ser mais eficiente no reconhecimento de opacidades pulmonares, especialmente na SARA, onde pode auxiliar na caracterização radiológica da doença, na avaliação da extensão do processo e na detecção de complicações não prontamente identificáveis, como necrose e barotrauma, dentre outras, além de prover indícios mais fidedignos da progressão ou regressão da doença.<sup>(29)</sup> Entretanto, a sua utilização rotineira na prática clínica é dificultada pelos problemas inerentes aos pacientes críticos, tais como o transporte e a manutenção dos parâmetros da VM.<sup>(30)</sup> A localização dos departamentos de tomografia computadorizada, próximos às UTIs, tem suplantado estas dificuldades em alguns hospitais. As indicações mais comuns para a realização de exames tomográficos são sepse de origem indeterminada, avaliação de derrames pleurais e de malignidades, e avaliação de complicações decorrentes de cirurgias torácicas.<sup>(31)</sup>

A ultra-sonografia de tórax constitui método que, por sua portabilidade e caráter não invasivo, pode ser de auxílio no esclarecimento de alterações parenquimatosas pulmonares, especialmente consolidações. Um estudo prospectivo comparou 65 casos de pacientes com consolidações pulmonares, confirmadas por tomografia de tórax. A sensibilidade encontrada foi de 90% e a especificidade 98%, com concordância significativa (Kappa = 0,89). A ultra-sonografia auxilia também no reconhecimento, na localização, e na punção de derrames pleurais.<sup>(32,33)</sup>

### **Hemoculturas**

Em 10 a 20% das PAVM há bacteremia. A probabilidade de isolamento do mesmo agente etiológico no lavado broncoalveolar (LBA) é de 26%, com valor preditivo positivo de 73%. Em outros 27% dos casos, pode-se identificar um foco extrapulmonar para a bacteremia.<sup>(34,35)</sup> A positividade das hemoculturas tem valor prognóstico, pois se associa com maior risco de complicações e morte.

Recomenda-se a colheita padronizada de duas amostras em aerobiose, preferentemente no pico febril, em locais diferentes de punção, com volume mínimo de 10 mL de cada amostra. A colheita de material para hemoculturas não deve retardar o início da antibioticoterapia. Deve-se considerar, ainda, que

uma única dose de antibiótico é capaz de impedir o crescimento de microorganismos em cultura.

### **Exames laboratoriais**

Exames bioquímicos (glicemia, dosagem de eletrólitos), gasometria arterial, e medidas da função renal e hepática, embora não tenham valor na definição etiológica, devem ser realizados. Estes testes auxiliam na avaliação da disfunção orgânica e têm implicações na definição do prognóstico.<sup>(12)</sup>

A toracocentese deve ser realizada em pacientes com derrame pleural significativo, para fins diagnósticos, tendo particular valor na identificação de empiema e complicações hemorrágicas. O líquido pleural deve ser enviado imediatamente para testes bioquímicos e microbiológicos. Deve-se ter especial atenção com pacientes ventilados mecanicamente, pelo risco de pneumotórax associado ao procedimento, devendo, quando disponível, realizar toracocentese guiada por ecografia.

### **Marcadores biológicos de infecção**

As limitações atuais dos critérios, inclusive dos critérios microbiológicos, na confirmação diagnóstica de pneumonia, têm despertado grande interesse na investigação de marcadores biológicos sugestivos da presença de infecção pulmonar. O *soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1* (s-TREM-1, receptor solúvel de ativação expresso em células mielóides) constitui-se em um membro da superfamília de imunoglobulinas, cuja expressão em células fagocitárias (macrófagos e neutrófilos) encontra-se aumentada em razão da presença de produtos microbianos. Órgãos e tecidos infiltrados por estas células apresentam altos níveis de s-TREM-1. Um estudo demonstrou que, em pacientes portadores de PAVM, o achado do s-TREM-1 no mini-LBA foi mais preciso no diagnóstico do que qualquer critério clínico, com sensibilidade de 98% e especificidade de 90%, sendo também o fator preditivo mais significativo de pneumonia, com *odds ratio* (OR, razão de chance) de 41,5.<sup>(36)</sup> Este marcador poderá ser útil em algoritmos de diagnóstico da PAVM, em associação aos demais instrumentos disponíveis, embora necessite validação posterior em outros grupos de pacientes, tais como aqueles que apresentem critérios de suspeição e culturas negativas, como os portadores de SARA,

grupos nos quais o seu rendimento não foi, ainda, devidamente definido.<sup>(37)</sup>

A procalcitonina (PCT) é um peptídeo com 116 aminoácidos, com uma seqüência idêntica à do hormônio calcitonina, sem, contudo, possuir atividade hormonal. Em condições normais, o hormônio ativo calcitonina é produzido pelas células C da tireóide, após processamento proteolítico do pró-hormônio PCT. Além de apresentar níveis baixos, ou indetectáveis, em indivíduos normais, os níveis séricos estão elevados em infecções bacterianas graves e sepse, fato não observado em infecções virais, nas infecções localizadas, ou em reações inflamatórias não infecciosas.<sup>(38)</sup> Foram relatados níveis mais elevados de PCT em pacientes portadores de PAVM, em comparação com pacientes sem pneumonia, sendo que estes níveis foram significativamente superiores nos pacientes que não sobreviveram.<sup>(40)</sup> Níveis elevados de PCT podem preceder o aparecimento de sinais de PAVM em pacientes que se recuperam de parada cardiorespiratória, sendo sugerido seu papel como indicativo de complicações infecciosas pulmonares neste grupo de pacientes.<sup>(40)</sup> Outros autores relataram que a persistência de níveis elevados de PCT apresenta valor preditivo de evolução desfavorável.<sup>(41)</sup> Entretanto, o impacto do uso deste marcador necessita ser investigado em outros centros, e em estudos com número maior de pacientes, antes da sua aplicação rotineira na prática clínica.

A proteína C-reativa (PCR) pertence à família das proteínas denominadas pentraxinas. Estas proteínas se mantêm presentes no processo evolutivo dos vertebrados, o que sugere um papel central na resposta imune. Vários estudos demonstraram sua utilização no diagnóstico de sepse em diferentes situações clínicas. Nos pacientes com PAVM, elas se mostraram úteis na identificação de pacientes que evoluiriam mal, mantendo-se elevadas no quarto dia após início dos antimicrobianos.<sup>(42)</sup> Uma metanálise demonstrou que a acurácia diagnóstica da PCT era maior do que a da PCR nos pacientes hospitalizados, com suspeita diagnóstica de infecção bacteriana.<sup>(43)</sup>

Pontos Fundamentais:

- Pacientes com sinais radiológicos suspeitos de PAH devem ser criteriosamente avaliados para a correta identificação de caso, reconhecimento de condições associadas a agentes etiológicos específicos, e identificação de fontes alternativas de infecção. (Grau D)

- A utilização de critérios, isoladamente, apresenta sensibilidade variável e baixa especificidade, podendo incorrer em significativo número de diagnósticos falso-positivos. A combinação de dois critérios, de um lado febre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , leucocitose ou leucopenia, e a presença de secreção traqueal purulenta, e do outro lado a identificação de infiltrado radiológico novo ou progressivo, representa a ferramenta mais acurada na identificação de caso, auxilia na seleção de indivíduos que deverão ser submetidos a estudos microbiológicos, e de candidatos à antibioticoterapia inicial empírica. (Grau B)
- A realização de radiografia de tórax é indispensável para a definição de suspeita diagnóstica. Quando em pacientes não intubados, duas incidências deverão ser realizadas. A radiografia do tórax auxilia na avaliação da extensão da doença, na presença de complicações, e pode sugerir diagnósticos alternativos. (Grau B)
- A realização diária e rotineira de radiografia de tórax está indicada em pacientes intubados e em VM, e em pacientes internados em UTI com eventos cardiopulmonares agudos. (Grau C)
- Em casos suspeitos, o CPIS na sua versão modificada (com escore  $\leq 6$  no terceiro dia de antibioticoterapia) é útil para o reconhecimento de pacientes de baixa probabilidade de PAVM, nos quais a antibioticoterapia pode ser interrompida, bem como naqueles clinicamente estáveis e sem evidência de infecção em outros sítios. (Grau A)
- Em pacientes com suspeita clínica de PAH, duas amostras de sangue devem ser colhidas com intervalo de 30 min, para posterior hemocultura, antes da introdução de antibióticos. Embora com baixa acurácia para este diagnóstico, resultados positivos, além de identificar agentes etiológicos, podem alertar para focos alternativos de infecção extrapulmonar. (Grau B) A identificação simultânea de um mesmo patógeno, em hemoculturas e no LBA, ou no líquido pleural, constitui-se em certeza no diagnóstico etiológico. (Grau A)
- Exames gerais, embora sem especificidade quanto à etiologia, auxiliam na identificação de disfunção orgânica, e no estabelecimento

de gravidade do caso e de seu prognóstico. (Grau D)

- A toracocentese diagnóstica deve ser realizada em pacientes portadores de derrame pleural significativo, podendo auxiliar na identificação etiológica e de complicações, tais como derrame parapneumônico complicado, e empiema, definindo um plano terapêutico adicional. (Grau D)
- O diagnóstico de PAVM em pacientes portadores de SARA necessita de alto índice de suspeição, devendo ser considerado naqueles pacientes que apresentem deterioração da troca gasosa ou instabilidade hemodinâmica. (Grau B)
- O impacto do uso de marcadores inflamatórios (s-TREM-1, PCT e PCR), no diagnóstico de pneumonia, necessita ser investigado em novos estudos, com número maior de pacientes, antes de sua aplicação rotineira na prática clínica. (Grau B)

### ***Métodos invasivos e não invasivos para a colheita de secreções respiratórias***

Poucos estudos avaliaram sistematicamente os protocolos de diagnóstico em pacientes portadores de PAH não relacionada à VM. A maior parte das evidências atuais baseia-se em dados oriundos de estudos em pacientes mecanicamente ventilados.

A elaboração diagnóstica pode ser definida como estratégia clínica e estratégia bacteriológica (=etiologia). Nesta última, a investigação pode ser feita por meio de testes não invasivos ou invasivos.

As diferenças entre os perfis hospitalares, a heterogeneidade dos pacientes, a variabilidade epidemiológica, e as diferentes metodologias, constituem fatores adicionais que dificultam a comparação direta entre os diversos estudos e a universalização dos resultados encontrados. A escolha do método de colheita para diagnóstico depende da experiência e habilidade do investigador, disponibilidade de recursos tecnológicos e do custo. Entretanto, a literatura tem recomendado a pesquisa bacteriológica nos casos de PAH para confirmação da impressão clínica do diagnóstico de pneumonia, para definição etiológica, e conhecimento da prevalência local dos agentes, bem como para a adequação da terapêutica antimicrobiana específica.<sup>(44)</sup>

As limitações relativas à sensibilidade e especificidade dos sintomas e sinais no diagnóstico da PAH têm gerado índices de 21 a 68% de tratamentos inapropriados ou desnecessários.<sup>(44)</sup> Desta forma, justifica-se a colheita de amostras de secreções do trato respiratório para a pesquisa etiológica, sendo relatado um bom rendimento e correlação diagnóstica das culturas quantitativas, em casos de baixa probabilidade pré-teste de pneumonia. O embasamento para o uso das culturas quantitativas, e a diferenciação entre colonização e infecção, sinaliza, nos casos negativos, para a possibilidade de diagnósticos alternativos não infecciosos insuspeitos.<sup>(45,46)</sup>

A estratégia diagnóstica a ser empregada nos serviços deve considerar que a maior causa de falha diagnóstica, e de resultados falso-negativos, resulta de colheitas realizadas na vigência do uso de antibióticos recentemente introduzidos, o que reforça a indicação de colheita precoce de material, nos casos clinicamente suspeitos, sempre que possível, e sem causar prejuízo ao início da antibioticoterapia.

### ***Metodologia invasiva de pesquisa microbiológica***

A recuperação de patógenos das vias aéreas inferiores não é suficiente para o diagnóstico de pneumonia.<sup>(44)</sup> Do ponto de vista prático, as técnicas invasivas de diagnóstico etiológico são aquelas ligadas à fibrobroncoscopia, destacando-se o LBA, o LBA protegido e o escovado protegido (EP). Estes procedimentos devem ser realizados conforme técnica padronizada para pacientes em VM, e por profissional qualificado.<sup>(47)</sup>

O LBA é realizado mediante a infusão de 140 mL de soro fisiológico pelo canal de trabalho do fibrobroncoscópio impactado no segmento ou sub-segmento pulmonar suspeito, identificado previamente por análise radiológica. O líquido recolhido por aspiração é encaminhado para cultura quantitativa, utilizando-se, em geral, o ponto de corte de  $10^4$  unidades formadoras de colônias (UFC/mL), para diferenciação entre colonização e infecção,<sup>(47,48)</sup> com sensibilidade de  $73 \pm 18\%$  e especificidade de  $82 \pm 19\%$ . A análise inicial do LBA pode sugerir o diagnóstico de PAVM, pela contagem de microorganismos intracelulares identificados ao Gram. Doze estudos relataram sensibilidade de  $69 \pm 20\%$ , e especificidade de  $75 \pm 28\%$  da presença de 2–5% de células com microrganismos intracelulares.

Estes achados constituem-se em fortes indicativos do diagnóstico, apoiando a decisão de se introduzir antimicrobianos empíricos até que os resultados das culturas e do antibiograma estejam disponíveis. Alguns estudos que utilizaram as técnicas de análise do LBA mostraram um efeito benéfico quanto à diminuição do uso de antibióticos e redução da taxa de mortalidade em 14 dias.

O EP é realizado por meio da introdução de uma escova protegida por cateter plástico, selada na sua extremidade distal, que é posteriormente liberada, até o leito distal de um subsegmento escolhido previamente, de acordo com a anormalidade radiológica. Utiliza-se, em geral, o ponto de corte de  $10^3$  UFC/mL para diferenciação entre colonização e infecção. Uma metanálise mostrou sensibilidade de  $66 \pm 19\%$  e especificidade de  $90 \pm 15\%$ .<sup>(49)</sup>

Um estudo realizado no Brasil mostrou sensibilidade de 92,5% e especificidade de 94,1%, utilizando-se LBA com cultura quantitativa, para diagnóstico da PAVM.<sup>(50)</sup>

A abordagem diagnóstica por métodos fibrobroncoscópicos apresenta algumas limitações: em pacientes muito graves, há dificuldade de realizar LBA com o volume total recomendado, tendo em vista a dessaturação relacionada ao procedimento. Para o processamento adequado de culturas quantitativas, necessita-se de tecnologia laboratorial apropriada e de pessoal técnico qualificado. A análise rápida dos microorganismos intracelulares pelo Gram necessita também de agilidade e domínio das técnicas pelo pessoal do laboratório. Outra limitação seria a disponibilidade de broncoscopia, tanto de aparelhagem quanto do profissional habilitado.

### **Metodologia não invasiva de pesquisa microbiológica**

O uso de métodos não invasivos é feito pela colheita de secreções de vias aéreas inferiores, inserindo-se cateteres pela via aérea artificial, sem o auxílio do fibrobroncoscópio. Os procedimentos mais utilizados são: o aspirado endotraqueal (AET), o EP não broncoscópico (EPNB) o lavado brônquico não broncoscópico (LBNB), e o mini-LBA, dentre outras adaptações. A utilização destes métodos tem como suporte o padrão histopatológico da PAVM que, em estudos de autópsias, tem sido caracterizado como multifocal, acometendo preferencialmente as regiões pendentes dos lobos inferiores.<sup>(50)</sup> Para a validação do AET, deve-se verificar a adequação da

amostra para a cultura, caracterizada pela presença de mais de 25 neutrófilos, e menos de 10 células epiteliais, por campo de pequeno aumento.<sup>(52)</sup> Um estudo comparou o EPNB, através do cateter de Metras, com o EP, com rendimentos semelhantes, o que poderia ser de utilidade em locais em que a fibrobroncoscopia não estivesse disponível. Concordância semelhante foi verificada por Pham et al.<sup>(53)</sup> Outros autores demonstraram que bactérias presentes no parênquima pulmonar, a julgar por seu isolamento em culturas de amostras de EP, estão presentes também nas culturas do AET.<sup>(54)</sup>

Baseando-se em vários estudos, os índices operacionais encontrados para o AET, no diagnóstico da PAVM, variam de 38 a 100% de sensibilidade, e 14 a 100% de especificidade, de acordo com os pontos de corte utilizados. Para o LBA, mini-LBA e EPNB, os índices descritos são: sensibilidade 74-97%, 63-100%, 58-86% e especificidade 74-100%, 66-96% e 71-100%, respectivamente.<sup>(51,55,62,63)</sup> O ponto de corte recomendado para o AET quantitativo é de  $10^5$  UFC/mL.

Um estudo brasileiro mostrou positividade do LBA de 78% em pacientes com suspeita clínica de PAVM, havendo boa correlação com o AET, com discordância de 12%.<sup>(64)</sup>

Convém ressaltar que a colheita não invasiva também necessita de técnica padronizada.

### **Interferência do uso concorrente de antibióticos**

O uso de antibióticos à época da colheita de secreção respiratória pode alterar o seu rendimento. No entanto, isto ocorre de maneira variável, na dependência da duração do tratamento, modificações terapêuticas recentes, e de sua indicação. Alguns autores sugeriram que o LBA não deveria ser usado para a pesquisa de células com bactérias intracelulares, em pacientes em uso concorrente ou recente (48 a 72 h) de antibióticos, pois este fato impediria o seu reconhecimento.<sup>(65)</sup> O efeito do tratamento prévio com antibióticos nos resultados das culturas quantitativas do EP favorece o isolamento de bastonetes Gram-negativos e *Staphylococcus aureus* oxacilina-resistente (*S. aureus* oxa-R), sendo que, em um estudo, *Pseudomonas aeruginosa* representou 40,3% dos microorganismos no grupo exposto e apenas 4,9% dos não-expostos a antibióticos. A exposição a antibió-

ticos aumentou significativamente o risco de óbito (OR = 9,2;  $p < 0,0001$ ), porém, este efeito ocorreu primariamente pela seleção de microorganismos multiresistentes, único fator independentemente associado a este risco.<sup>(66,67)</sup> Entretanto estudo prospectivo de 63 episódios suspeitos de PAVM, sugeriu que estes pontos de corte deveriam ser reduzidos para  $10^2$  UFC/mL, e  $10^3$  UFC/mL para o EP e LBA, respectivamente, em pacientes em uso de antibióticos há menos de 24 h.<sup>(68)</sup>

Um estudo brasileiro demonstrou que mesmo quando o paciente já está sob tratamento antimicrobiano, o AET com cultura quantitativa foi útil para a identificação do agente causador de PAVM.<sup>(69)</sup>

### ***Estudos comparativos entre as técnicas invasivas e não invasivas, e o impacto do uso destas técnicas na abordagem da PAVM***

A necessidade da realização de técnicas invasivas para a melhor estratégia de diagnóstico e tratamento da PAVM tem sido debatida na literatura. Estudos que avaliaram o impacto do uso das técnicas broncoscópicas no diagnóstico e desfechos do tratamento, comparando-as com as técnicas não invasivas, não demonstraram diferenças significativas. Resultados conflitantes ocorreram quanto à mortalidade, ao menor tempo de uso de antimicrobianos, dias a menos sob VM, e aparecimento de microorganismos potencialmente mais resistentes.<sup>(70)</sup> Alguns autores<sup>(71)</sup> avaliaram os resultados do tratamento em pequeno número de pacientes com parâmetros de suspeita de PAVM. Estratégias invasivas com fibrobroncoscopia (EP e LBA) e técnica não invasiva por meio de colheita do AET foram comparadas. Os pontos de corte de positividade das amostras foram AET  $\geq 10^5$  UFC/mL, EP  $\geq 10^3$  UFC/mL, e LBA  $\geq 10^4$  UFC/mL. Não se observou diferença significativa entre a mortalidade geral e a ajustada, duração da internação na terapia intensiva e duração da VM entre os grupos, embora modificações terapêuticas tenham ocorrido com maior frequência no grupo submetido aos métodos broncoscópicos. Outros autores<sup>(72)</sup> realizaram estudo prospectivo, envolvendo grande número de pacientes, em 31 unidades de terapia intensiva na França, comparando estratégia não invasiva (achados associados à cultura qualitativa do AET - 209 pacientes) com estratégia invasiva (critérios associados a culturas quantitativas do EP e do LBA - 204 pacientes). Observou-se menor

mortalidade no 14º dia, menores índices de falência orgânica em três e sete dias, maior número de dias sem antibióticos ( $5 \pm 5$  contra  $2 \pm 3$  dias,  $p < 0,001$ ), no grupo conduzido pela estratégia invasiva e cultura quantitativa. A mortalidade em 28 dias foi estatisticamente semelhante, aferida apenas pela análise multivariada. Os autores utilizaram estratégia não invasiva, baseada em culturas qualitativas, e compararam-nas com estratégia invasiva, empregando culturas quantitativas. Embora as culturas qualitativas de secreções não invasivas possam ser de larga utilização em muitos centros, cabe questionar se as diferenças observadas entre os grupos permaneceriam, caso fossem obtidas, e confiavelmente utilizadas, culturas quantitativas, no momento de se iniciar ou suspender o tratamento.<sup>(45)</sup>

Alguns autores,<sup>(73)</sup> com menor número de pacientes e de maneira diversa ao estudo francês, compararam as duas estratégias; porém, utilizando culturas quantitativas em ambas, não tendo sido encontradas diferenças significativas entre os grupos quanto aos mesmos desfechos, fato que foi demonstrado em recente metanálise que incluiu os poucos estudos disponíveis a este respeito.<sup>(74)</sup> A utilização de culturas quantitativas em comparação com técnicas qualitativas parece proporcionar maior número de ajustes terapêuticos sem, contudo, influenciar diretamente na taxa de mortalidade, permanência na UTI e duração da VM. A precocidade e a adequação do tratamento são os principais determinantes dos bons resultados, mais do que a forma com que a PAVM é diagnosticada.<sup>(70-77)</sup>

### ***Outros métodos***

Poucos estudos abordam a utilização da biópsia a céu aberto nos casos de PAH. Estudo feito em pneumonia adquirida em comunidade mostrou que sua maior indicação reside na investigação do diagnóstico diferencial.<sup>(78)</sup> Um estudo brasileiro concluiu que a biópsia pulmonar a céu aberto é um procedimento seguro e com alta positividade, útil no diagnóstico de infiltrado pulmonar difuso em pacientes sob VM.<sup>(79)</sup> Este é um método de exceção, podendo ser eventualmente utilizado nos casos de suspeita de etiologia pneumônica não bacteriana, ou mesmo de infiltrado não pneumônico.

Pontos Fundamentais:

- Em casos suspeitos de PAH, é aconselhável a obtenção de amostras de secreções respiratórias para diagnóstico. (Grau B)

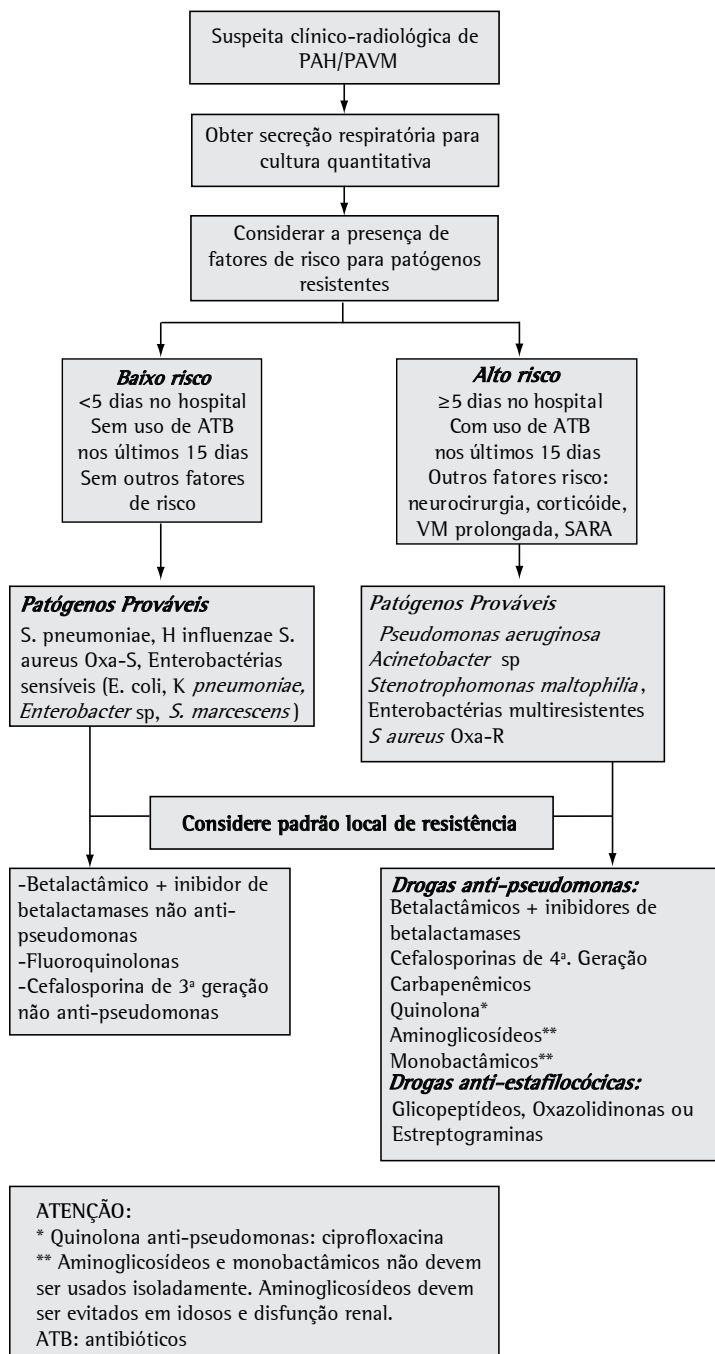
- Considera-se estratégia bacteriológica aquela em que amostras respiratórias broncoscópicas ou não broncoscópicas são cultivadas quantitativamente, e se utilizam pontos de corte na definição de positividade das mesmas. (Grau B)
- Em casos de alta probabilidade clínica de pneumonia, ou quando há forte evidência de sepse, não se deve atrasar o início de antibioticoterapia empírica, aguardando os resultados dos métodos diagnósticos, devendo-se iniciar prontamente o tratamento. (Grau A)
- A colheita de amostras de secreções das vias aéreas inferiores, para cultura quantitativa, deve ser feita, sempre que possível, antes do início da terapêutica antimicrobiana. (Grau A)
- Culturas qualitativas do AET não apresentam a mesma confiabilidade das culturas quantitativas para indicar o início do tratamento ou prever a presença de pneumonia. (Grau A)
- AET e outros métodos não invasivos quantitativamente cultivados são confiáveis para modificação no tratamento antibiótico. (Grau B)
- De acordo com a estratégia bacteriológica, devem-se obter amostras das vias aéreas inferiores pela realização de técnicas não broncoscópicas (AET) ou invasiva (LBA por fibrobroncoscopia) para culturas quantitativas. (Grau B)
- Cultura qualitativa negativa do AET, em paciente não exposto previamente a antibióticos, virtualmente afasta o diagnóstico de PAVM. (Grau A)
- Os pontos de corte recomendados, para considerar crescimento significativo nos métodos quantitativos, são de  $10^3$  UFC/mL para EP,  $10^4$  UFC/mL para LBA e  $10^5$  UFC/mL para AET. (Grau B)
- Em pacientes em uso de antibioticoterapia previamente à colheita de amostras respiratórias, podem-se considerar os pontos de corte mencionados para as amostras broncoscópicas e não broncoscópicas, reduzidos de uma potência de 10. Nestes casos, deve-se levar em conta este fator, como também a probabilidade clínica pré-teste, antes de se afastar o diagnóstico de PAVM. (Grau B)
- Retardo do início do tratamento antibiótico em função da realização de exames prope-dêuticos pode redundar em aumento da taxa de mortalidade. (Grau B)
- Os materiais obtidos do trato respiratório inferior devem ser processados imediatamente após a colheita. (Grau B)
- Os laboratórios de microbiologia devem possuir profissionais capacitados para realização das culturas quantitativas. (Grau C)
- Em pacientes clinicamente estáveis, excluídos os focos infecciosos extra-pulmonares, sugere-se suspender a antibioticoterapia quando os resultados das culturas quantitativas invasivas estiverem abaixo do ponto de corte estipulado.<sup>(80)</sup> (Grau C)

### Tratamento antimicrobiano empírico

Vários estudos demonstraram que o tratamento inicial com um regime antimicrobiano adequado está associado com menores taxas de mortalidade.<sup>(81-84)</sup> Desta forma, a decisão de se iniciar prontamente os antibióticos, após o diagnóstico clínico da pneumonia, é de fundamental importância, e a escolha adequada passa pelo conhecimento da prevalência dos agentes e os respectivos perfis de sensibilidade, da unidade na qual o paciente está internado. Este aspecto é bastante importante, uma vez que, dentro do mesmo hospital, os esquemas empíricos para tratamento da PAH/PAVM podem diferir. Assim, a proposta destas Diretrizes é fornecer subsídios e informações que auxiliem na elaboração destes esquemas (Figura 1). Não é recomendado que uma das opções apresentadas seja simplesmente escolhida para o tratamento, mas sim que ela sirva de base para um amplo debate dentro de cada unidade hospitalar, entre médicos pneumologistas, intensivistas, médicos assistentes, e os controladores de infecção, no momento em que estiverem elaborando os seus protocolos de tratamento empírico. Dentre as atribuições da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, de existência obrigatória nos hospitais brasileiros, segundo o Ministério da Saúde (portaria 2616, 12 de Maio de 1998), deve-se conhecer, e divulgar de forma sistemática, os germes mais prevalentes, o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos e, a partir daí, elaborar os protocolos de tratamento.

Nos últimos anos, após a constatação de que os tratamentos inadequados, na sua grande maioria, são devidos a bactérias Gram-negativas resistentes ou à presença de *S. aureus* oxa-R, não contemplados no

esquema empírico inicial, a elaboração da proposta terapêutica não tem se baseado exclusivamente no tempo de início da pneumonia e no uso prévio de antibióticos. Embora a pneumonia de início precoce



**Figura 1** - Tratamento empírico guiado pelo risco de patógenos potencialmente resistentes.

ou recente costume ter germes da comunidade ou enterobactérias sensíveis, na presença de comorbidade, uso recente de antibiótico ou em pacientes institucionalizados, a possibilidade de etiologia por germes multirresistentes passa a ser maior. Por isso, atualmente, a presença de fatores de risco para germes multiresistentes serve como base decisória para a elaboração de um esquema de tratamento adequado.<sup>(12,85,86)</sup>

É de fundamental importância ter bem claro que o conceito de antibioticoterapia empírica adequada baseia-se num critério microbiológico que, na maioria das vezes, somente estará disponível ao redor do quarto ou quinto dia de tratamento, em aproximadamente 40 a 70% dos pacientes, dependendo das séries estudadas.<sup>(87)</sup> Portanto, para adequação do tratamento, torna-se imprescindível o conhecimento da prevalência dos agentes bacterianos mais frequentes na unidade, e seus perfis de sensibilidade.<sup>(88)</sup>

Pontos Fundamentais:

- Elaboração de esquemas antimicrobianos empíricos adequados reduzem a mortalidade. (Grau B)
- Em pacientes com alta probabilidade pré-teste de pneumonia, o atraso no início do tratamento aumenta o risco de vida. (Grau B)
- O impacto na redução da mortalidade resultante de modificações do esquema antimicrobiano, após os resultados das culturas, não está estabelecido. No entanto, a investigação etiológica deve ser sempre realizada, uma vez que seus resultados informam quanto aos padrões de resistência bacteriana, auxiliam na redução de custos e fornecem dados sobre a epidemiologia local. (Grau B)

### **Pacientes com baixo risco para patógenos potencialmente resistentes**

Neste grupo, estão incluídos pacientes que estão internados por um período menor do que cinco dias, sem uso de antibiótico por mais de 24 h nos últimos 15 dias, e sem outros fatores de risco para colonização da orofaringe por patógenos multiresistentes. Considerar como agentes prováveis: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *S. aureus* sensível à oxacilina, Enterobactérias sensíveis (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* sp., *Serratia marcescens*). Lembramos que esta lista

de agentes prováveis pode ser modificada em função de características epidemiológicas locais.

A elaboração do esquema empírico para esta situação pode incluir um betalactâmico + inibidor de betalactamases sem ação contra *Pseudomonas* sp. (amoxicilina-sulbactam, ampicilina-sulbactam, amoxicilina-clavulanato) ou uma fluoroquinolona (Levofloxacin ou Moxifloxacin). Embora as cefalosporinas de terceira geração possam ser utilizadas neste grupo, recomenda-se definir esta estratégia com o grupo de controladores de infecção, uma vez que o risco de *K. pneumoniae* e *E. coli*, produtoras de betalactamases de espectro estendido, tem aumentado nos últimos anos, especialmente com o uso abusivo de cefalosporinas.

### **Pacientes com alto risco para patógenos potencialmente resistentes**

Neste grupo, estão incluídos os pacientes internados por um período de cinco ou mais dias; aqueles que utilizaram antibióticos por mais de 24 h nos últimos 15 dias e que apresentam outros fatores de risco para colonização da orofaringe por agentes potencialmente resistentes, tais como: neurocirurgia, SARA trauma craniano, uso de corticóide (ou outro estado clínico ou medicação imunossupressiva), e VM prolongada. Um estudo brasileiro mostrou que 82,4% das PAVM foram causadas por microorganismos multiresistentes, sendo que o *S. aureus* oxa-R foi isoladamente o agente mais prevalente.<sup>(84)</sup> No entanto, baseando-se nos dados do Sentry, a *P. aeruginosa* permanece como a bactéria que mais frequentemente causa PAH/PAVM. Estes dados demonstram a variabilidade entre os hospitais e unidades, bem como o risco de tratamentos inadequados ao se adotar dados de prevalência de outros locais, como base para elaboração de protocolos de tratamento empírico.

Considerar como agentes prováveis, além dos citados anteriormente, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* sp., *Stenotrophomonas maltophilia*, Enterobactérias resistentes e *S. aureus* oxa-R.

O esquema de tratamento empírico deve incluir agentes anti-pseudomonas, podendo-se ou não associar um agente antiestafilocócico, na dependência do contexto clínico, e da unidade onde o paciente está sendo tratado.

Os glicopeptídeos (Vancomicina e Teicoplanina), as oxazolidonas (Linezolid), e as estreptograminas

(Quinupristin/dalfopristin), não mais comercializada no Brasil, são as opções de tratamento para *S. aureus* Oxa-R.

Pontos Fundamentais:

- Uso prévio de antibiótico nos 15 dias precedentes à pneumonia é um importante fator de risco para patógenos potencialmente resistentes. (Grau B)
- A chance do desenvolvimento de pneumonia por agentes potencialmente resistentes é elevada também nos hospitais brasileiros. (Grau C)
- As recomendações deste documento devem ser ajustadas, conforme os dados de prevalência microbiológica e perfil de sensibilidade local. (Grau C)

### ***Duração de tratamento***

Classicamente, as pneumonias hospitalares têm sido tratadas por duas a três semanas, embora não haja embasamento científico para esta conduta. Entretanto, quando o tratamento inicial da pneumonia hospitalar é correto, a melhora clínica se dá, habitualmente, com menos de sete dias.<sup>(89)</sup> O uso excessivamente prolongado de antibióticos, além de aumentar o custo do tratamento, expõe o paciente aos riscos dos efeitos adversos dos medicamentos, e pode aumentar a emergência de cepas resistentes. Em função disso, alguns estudos tem sido realizados, com o intuito de avaliar a possibilidade de se reduzir a duração do tratamento da PAH/PAVM. No principal deles, os autores não encontraram diferenças entre os tratamentos feitos por oito ou 15 dias, em relação à mortalidade, duração da VM, duração da internação e recorrência da infecção.<sup>(90)</sup> Manter o equilíbrio entre segurança terapêutica e pressão microbiológica indutora de resistência antimicrobiana persiste como um grande desafio ao médico que atende a este tipo de doente. A *American Thoracic Society*, em suas diretrizes publicadas em 2005, recomenda a avaliação da gravidade, o tempo da resposta clínica e a identificação do germe causal, na ponderação da duração terapêutica. Especificamente em relação à PAH/PAVM por *P. aeruginosa*, o tratamento por oito dias associou-se a maior taxa de recorrência da pneumonia. Deve-se ressaltar que esses resultados foram obtidos em pacientes com pneumonia comprovada, por cultura

de material obtido por broncoscopia, e cujo tratamento empírico inicial estava correto.

Pontos Fundamentais:

- A duração do tratamento da PAH/PAVM, desde que tenha sido iniciado corretamente e que o paciente tenha apresentado melhora clínica evidente, pode ser reduzido para oito dias. (Grau A)
- Caso a PAH/PAVM seja por *P. aeruginosa*, ou por outros germes resistente (como *S. maltophilia*, *Acinetobacter* etc.), o tratamento deve ser prolongado por, pelo menos, 15 dias. (Grau A)

### ***Monoterapia vs. terapia combinada***

Não há estudos suficientes, controlados, randômicos, que mostrem a superioridade da terapia combinada sobre a monoterapia. Pneumonias com baixo risco para agentes potencialmente resistentes podem ser alvo de monoterapia, o mesmo ocorrendo com aquelas cujo agente etiológico é um Gram-positivo, incluindo o *S. aureus*. Em casos selecionados, a monoterapia, além de diminuir custos, reduz os riscos de emergência de cepas resistentes. Os principais antibióticos estudados como opções de monoterapia são os betalactâmicos associados a inibidores de betalactamases, cefalosporinas de 4ª geração, quinolonas e carbapenêmicos, usados em suas doses máximas.

Nos casos de alto risco de patógenos Gram-negativos potencialmente resistentes, o grande benefício da terapia combinada consiste na maior probabilidade de acerto do esquema empírico inicial. Obtendo-se o diagnóstico etiológico de certeza, pode-se passar à monoterapia, com um agente antimicrobiano dirigido e adequado, desde que haja melhora clínica. A terapia combinada tem sido também recomendada para os casos de pneumonia por *P. aeruginosa* ou por *Enterobacter* sp.<sup>(12)</sup> Esta recomendação decorre da possibilidade de desenvolvimento de resistência durante o tratamento.

Optando-se pela terapia combinada, ela deve ser feita com o emprego de antibióticos de classes diferentes. Isso faz com que, habitualmente, associe-se um betalactâmico a um antibiótico de outra classe, como quinolona, aminoglicosídeo ou monobactâmico. Também na terapia combinada, deve-se escolher os antibióticos conforme a susceptibilidade encontrada em cada unidade. Além dessa associação, pode ser necessária a adição de um agente

contra o *S. aureus* oxa-R, conforme os dados de prevalência e perfil de sensibilidade local.

Pontos Fundamentais:

- O tratamento empírico das PAH/PAVM com baixo risco de agente potencialmente resistente pode ser feito com monoterapia. (Grau C)

- A terapia combinada deve ser instituída como opção inicial nas pneumonias com risco de agentes potencialmente resistentes, podendo ser modificada para monoterapia após a identificação do mesmo, e do conhecimento do perfil de sensibilidade, na presença de melhora clínica. (Grau C)

- Nas pneumonias por *P. aeruginosa*, a terapia combinada deve ser mantida, o mesmo ocorrendo naquelas por Enterobacter, em que se opta pelo uso de cefalosporina de terceira geração. (Grau C)

- Pacientes com pneumonia, cujas culturas quantitativas identificaram Gram-positivos isoladamente, incluindo o *S. aureus* oxa-R, podem ser tratados com monoterapia, desde que haja estabilidade clínica. (Grau C)

- Avaliação da resposta clínica e falha terapêutica.

Devido à gravidade da infecção e sua alta taxa de mortalidade, a adequação terapêutica deve ser avaliada precocemente e baseada em critérios objetivos. Como os parâmetros laboratoriais demoram alguns dias para demonstrar uma clara tendência, e os resultados microbiológicos da avaliação inicial estarão disponíveis em torno de 72 h após o diagnóstico ter sido realizado, e espécimes colhidas, este parece ser o melhor momento para a reavaliação terapêutica. Um estudo<sup>(91)</sup> relatou que 67% dos pacientes com PAVM tinham secreções estéreis (avaliados por métodos fibrobroncoscópicos), após três dias de antimicrobianos, e que 21% de pacientes adicionais tinham crescimento microbiológico abaixo do limite quantitativo de  $10^3$  UFC/mL. Neste estudo, a melhora clínica foi associada à erradicação bacteriana em 96% dos casos, enquanto somente 44% dos casos com crescimento microbiológico acima do limite quantitativo descrito demonstraram evolução clínica favorável. A razão pressão parcial do oxigênio no sangue arterial/fração Inspiratória de oxigênio ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) é o parâmetro isolado mais precoce e confiável em termos de avaliar a falta de resposta clínica na PAVM.<sup>(92)</sup> A radiologia torácica apresenta melhora mais tardia, principalmente em pacientes idosos ou nos portadores de DPOC.<sup>(93)</sup> Na

prática clínica, em vigência de uma terapia antimicrobiana para PAVM, a persistência de febre, e/ou secreção purulenta pelo tubo endotraqueal, e/ou leucocitose, ou progressão radiológica (incluindo formação de cavitação, derrame pleural, ou extensão para outros lobos) sugerem uma evolução desfavorável, podendo definir falha do regime selecionado. Alguns autores<sup>(94-97)</sup> sugeriram uma definição operacional de ausência de melhora clínica nas primeiras 72 h de tratamento demonstrada por:

- Ausência de melhora da razão  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ou necessidade de intubação endotraqueal
- Persistência de febre ( $>38^\circ\text{C}$ ) ou hipotermia ( $<35^\circ\text{C}$ ), em adição à secreção respiratória purulenta
- Extensão dos infiltrados pulmonares ( $>50\%$ )
- Choque séptico ou falência múltipla de órgãos (três ou mais falências orgânicas), não presentes no primeiro dia de avaliação.

## Causas de falha do tratamento empírico

Causas de falha terapêutica ao regime empírico antimicrobiano são variadas e poderiam didaticamente ser subdivididas em quatro categorias (Quadro 3).<sup>(95)</sup>

1. Relacionadas ao tratamento antimicrobiano ou ao patógeno causal
2. Complicações da PAVM
3. Infecções extra-pulmonares
4. Condições não-infecciosas

### *Causas relacionadas ao tratamento antimicrobiano ou ao germe causal*

A situação mais comum é a falta de resposta clínica por persistência do agente etiológico, devido a tratamento inadequado (início tardio, seleção empírica inapropriada sem levar em consideração a prevalência local de flora resistente, posologia inadequada, baixa concentração sérica, ou pulmonar, do agente antimicrobiano), ou infecção por germes não contemplados. Agentes etiológicos não habituais, como *Aspergillus* sp., *Legionella pneumophila*, *Candida* sp., citomegalovírus, são mais prevalentes em pacientes imunossuprimidos (aidéticos, transplantados, portadores de doença hematológica, ou em corticoterapia crônica). Em relação à posologia antimicrobiana, deve-se utilizar aquela comprovadamente eficaz em estudos de pacientes com gravidade clínica equivalente, levando-se em consi-

**Quadro 3** – Possíveis causas de falha do esquema antimicrobiano empírico na PAH/PAVM<sup>(4)</sup>.

| Causas relacionadas ao regime antibiótico ou ao agente etiológico                                                                                                               | Complicações da PAVM | Infecções outras que não PAVM                                 | Condições confundidoras da resposta terapêutica    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Seleção inapropriada de antibiótico                                                                                                                                             | Cavitação            | Sinusite adquirida no hospital                                | SARA                                               |
| Posologia /nível pulmonar baixo de antibiótico.                                                                                                                                 | Empiema              | Sepse por cateter vascular profundo                           | Atelectasia                                        |
| Resistência antimicrobiana (MRSA, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ).                                             |                      | Sepse abdominal (colecistite acalculosa, pancreatite, colite) | Bronquiolite obliterante com pneumonia organizante |
| Microorganismos não contemplados no tratamento inicial ( <i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp., citomegalovírus, <i>Legionella</i> spp., <i>Pneumocystis jiroveci</i> ). |                      | Sepse urinária                                                | Hemorragia pulmonar                                |
| Superinfecção                                                                                                                                                                   |                      |                                                               | Embolia pulmonar                                   |
|                                                                                                                                                                                 |                      |                                                               | Insuficiência cardíaca congestiva                  |
|                                                                                                                                                                                 |                      |                                                               | Contusão pulmonar                                  |
|                                                                                                                                                                                 |                      |                                                               | Edema após ressecção pulmonar                      |
|                                                                                                                                                                                 |                      |                                                               | Febre medicamentosa                                |

deração a função hepática e renal, bem como as eventuais interações medicamentosas.<sup>(92)</sup>

A falha terapêutica também pode ocorrer por superinfecção, isto é, uma infecção por agente etiológico diferente do causal, enquanto ainda em curso de tratamento da infecção inicial. Superinfecção ocorre por uma reinoculação de patógeno distinto, geralmente resistente ao tratamento utilizado em primeira instância.<sup>(94)</sup> A literatura médica estabelece taxas de superinfecção em PAVM ao redor de 12 a 15%, com maior mortalidade.<sup>(91,95)</sup> Nos casos de falha terapêutica ao esquema inicialmente introduzido, a colheita broncoscópica mostrou boa sensibilidade em estudo brasileiro.<sup>(76)</sup> Neste estudo, a positividade do LBA foi de 72,6% ( $10^4$  UFC/mL ou  $10^3$  UFC/mL, na vigência de antibioticoterapia), sendo que o LBA orientou troca de antibióticos em 75,6% dos lavados positivos. Nos casos de evolução desfavorável, especialistas sugerem a utilização de colheita de material broncoscópico.<sup>(45)</sup> Nesta mesma linha, outros autores encontraram boa correlação entre culturas quantitativas do AET, EP e LBA, entre pacientes com falência do tratamento da PAVM. Com o ponto de corte para a cultura quantitativa do AET de  $10^5$  UFC/mL, os autores encontraram sensibilidade de 92,8% e especificidade de 80%.<sup>(77)</sup>

### Complicações da PAVM

Eventualmente, a PAVM pode evoluir com necrose e ulterior cavitação, empiema, sendo necessária a utilização de estratégias próprias para o

diagnóstico (TC tórax, punções etc.) ou terapêuticas (punções, drenagens, ou outras abordagens cirúrgicas), em adição à terapia antimicrobiana parenteral.<sup>(12)</sup>

### Infecções extra-pulmonares

Infecções concomitantes não são incomuns, tendo em vista o estado de gravidade destes pacientes, e podem contribuir na gênese ou manutenção da resposta inflamatória sistêmica. Neste quadro, podemos destacar síndromes bem descritas como sinusite adquirida no hospital,<sup>(98)</sup> sepsse relacionada a cateter vascular profundo,<sup>(95)</sup> sepsse abdominal, incluindo colecistite acalculosa, colite relacionada a antibiótico, pancreatite, sepsse urinária, dentre outras.<sup>(99,100)</sup>

### Causas não-infecciosas

Diferentes condições não-infecciosas podem mimetizar ou mesmo complicar uma PAVM, sendo que seu diagnóstico confunde-se por falta de resolução radiológica de infiltrados pulmonares, e é frequentemente acompanhada de febre ou outras manifestações de resposta inflamatória sistêmica. Condições clínicas bem definidas, como SARA atelectasia, hemorragia pulmonar, bronquiolite obliterante com pneumonia organizante, embolia pulmonar, edema pulmonar cardiogênico, entre outras, podem confundir a avaliação clínica.<sup>(101)</sup>

Uma avaliação objetiva deste problema pode ser sumarizada na Figura 2.<sup>(95)</sup>

## Resistência bacteriana

### O problema e suas implicações

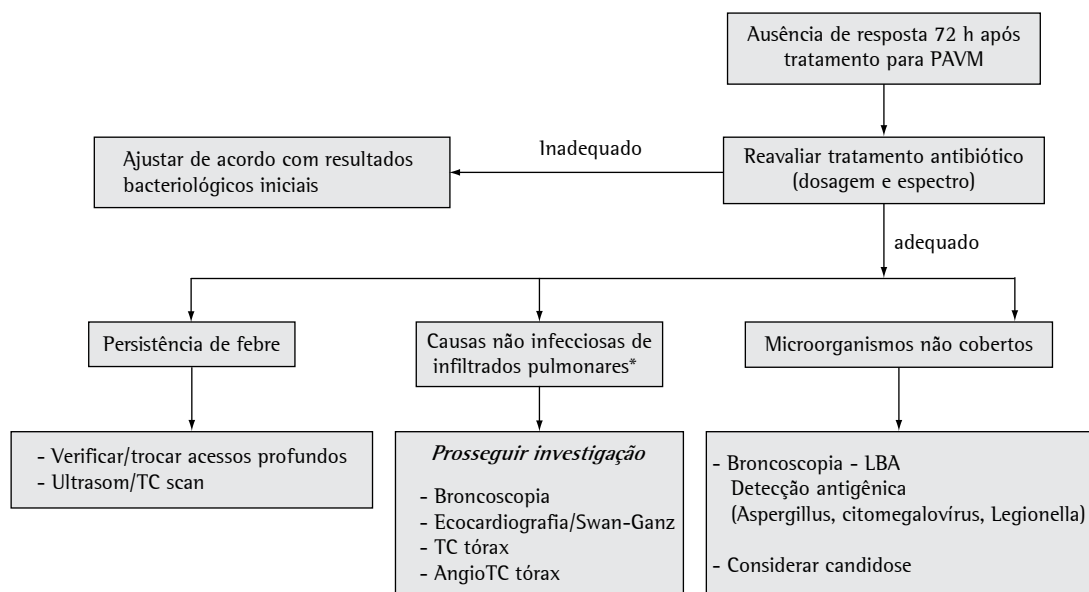
O aparecimento de resistência resulta de diversos fatores, como o uso freqüente, e por vezes, inadequado, de antimicrobianos (principalmente de cefalosporinas no ambiente hospitalar); o uso crescente de dispositivos e procedimentos invasivos; o aumento da sobrevivência de pacientes imunodeprimidos (transplantados e oncohematológicos) e, principalmente, de falhas quanto às medidas de prevenção e controle das infecções relacionadas à assistência à saúde, ocasionando maior facilidade de transmissão de cepas resistentes.

A pressão seletiva resultante da administração de antimicrobianos pode levar ao aparecimento de resistência em cepas previamente sensíveis, ou à seleção de cepas que são intrinsecamente resistentes. O maior problema é que a resistência pode ser transferida entre bactérias, independentemente da divisão celular, através de plasmídeos, transposons e outros mecanismos. Atualmente, praticamente

todas as bactérias implicadas em doenças infecciosas adquiriram genes de resistência.

No ambiente hospitalar, a década de 80 e o início da década de 90 mostraram um preocupante aumento de microorganismos multiresistentes, definidos como bactérias que apresentam resistência a três ou mais classes de antibióticos.<sup>(102)</sup> Além dos *S. aureus* resistentes a quinolonas, aminoglicosídeos e oxacilina, os enterococos aumentaram em importância, e o aparecimento de cepas resistentes à penicilina, aminoglicosídeos e vancomicina tem sido descrito com freqüência em muitos hospitais norte-americanos e, mais recentemente, no Brasil.<sup>(103)</sup>

A vancomicina é o antibiótico mais utilizado em infecções por estafilococos resistentes à oxacilina, e com maior experiência clínica. Desde 1992, cepas de *Staphylococcus coagulase* negativas, que apresentam resistência à vancomicina e à teicoplanina, vêm sendo descritas, principalmente cepas de *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus haemolyticus*. Em 1997, o primeiro caso clínico de *S. aureus* com resistência intermediária à vancomicina foi descrito no Japão e, posteriormente, foram documentados casos nos EUA, Europa, e no Brasil. Estas cepas se caracterizam por um espessamento da parede, dificultando a entrada do glicopeptídeo



**Figura 2** – Abordagem dos pacientes não responsivos em 72 h de tratamento para PAH/PAVM.<sup>(4)</sup> \*Pacientes com insuficiência respiratória rapidamente progressiva, infiltrados pulmonares, sobretudo em pacientes imunocomprometidos, deve ser considerada a biópsia pulmonar a céu aberto ou vídeo-assistida.

para o interior da célula bacteriana. Em julho de 2002, foi publicada pelo Centers for Disease Control and Prevention a primeira descrição de *S. aureus* resistente à vancomicina (MIC = 32 mg/L), relacionada à aquisição, por esta cepa, de um gene de resistência classicamente descrito em *Enterococcus* spp.: o gene Van A.<sup>(104)</sup> Portanto, a grande preocupação na detecção e isolamento dos pacientes portadores do enterococo resistente à vancomicina (ERV) no ambiente hospitalar, reside no fato de que estes enterococos, pelos mecanismos acima descritos, poderão transmitir este gene de resistência aos estafilococos, inviabilizando o uso desta droga nas infecções causadas pelas cepas oxacilina-resistentes.

Um dos mais graves problemas que atingem os hospitais de maior complexidade é a emergência de bacilos Gram-negativos multiresistentes, principalmente *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* e *Enterobacter* spp. Um fato importante é a disseminação destas cepas entre hospitais. Infelizmente, não há previsão de lançamento de novos antimicrobianos para enfrentar este problema, exceção para *A. baumannii*. Estes bacilos Gram-negativos adquirem maior importância por sua prevalência crescente nas pneumonias associadas à VM.<sup>(103,104,105)</sup>

O problema ainda é mais sério nas unidades de terapia intensiva (UTI), onde ocorre a disseminação da resistência com maior facilidade, devido às características dos doentes e às práticas intervencionistas, especialmente quando a qualidade assistencial é inadequada. Outros fatores igualmente importantes dizem respeito à internação de pacientes com microorganismos resistentes, oriundos de outro hospital, seleção de cepas resistentes pelo uso excessivo de antimicrobianos de amplo espectro e transmissão cruzada de cepas resistentes por meio das mãos.<sup>(106)</sup>

Mais de 60% dos pacientes recebem antimicrobiano em algum momento de sua internação na UTI, e a transmissão cruzada de microorganismos resistentes geralmente ocorre em pacientes de maior gravidade e de longa permanência na unidade. Os mecanismos de resistência bacteriana adquirida são múltiplos e incluem perda da permeabilidade da membrana, exclusão ativa do antimicrobiano, alteração do sítio de ligação, alteração do receptor da membrana, superprodução de enzimas-alvo, síntese de enzimas que inativa o fármaco e rotas metabólicas alternativas.<sup>(102)</sup>

Em vários países, incluindo o Brasil, a resistência aos antimicrobianos nas UTI é alta para cocos Gram-positivos, como o *S. aureus* oxa-R, *S. aureus* glicopeptídeo intermediário (GISA), e o enterococo resistente à Vancomicina (ERV). A resistência também é elevada aos bacilos Gram-negativos como *Klebsiella* sp. e outras enterobactérias produtoras de betalactamases de espectro estendido, assim como *Acinetobacter* ou *Pseudomonas* sp, muitas vezes resistentes a praticamente todos os antimicrobianos, exceto as polimixinas.<sup>(108-110)</sup>

Em relação à *P. aeruginosa*, o sistema de vigilância SENTRY mostra que os níveis de resistência são importantes na América Latina e, principalmente, no Brasil, pois além de terem taxas mais altas de resistência em relação a outras regiões do mundo, níveis crescentes têm sido observados. Os isolados resistentes, somente sensíveis à polimixina B, na América Latina, correspondiam a 4,7% do total de isolados em 1997, tendo subido para 17,1% em 2001.<sup>(111)</sup>

Curiosamente, alguns países como a Noruega, Escandinávia, Suíça, Alemanha e Canadá têm conseguido manter, até os dias de hoje, níveis baixos de resistência bacteriana, mesmo em UTI.<sup>(112)</sup> Os estafilococos oxa-R ainda permanecem com baixa frequência nestes países. No entanto, mesmos nestes países, o nível global de resistência está aumentando.

A mortalidade atribuível à multiresistência aos antimicrobianos permanece um assunto controverso. Embora muitos estudos mostrem associação entre microorganismos multiresistentes e alta mortalidade, alguns mais recentes, usando um ajuste cuidadoso para fatores confundidores e de prognóstico, não confirmam este dado.<sup>(110)</sup> A inadequação da antibioticoterapia empírica inicial aparece como o fator mais importantemente vinculado à mortalidade.<sup>(113)</sup> Entretanto, a resistência a diversos antimicrobianos é a variável mais importante na escolha inadequada dos antimicrobianos.

A vigilância da resistência bacteriana em hospitais e, em especial, nas UTIs, é muito mais do que uma prioridade em saúde pública. Indicadores devem ser criados e implementados em cada hospital, de acordo com a epidemiologia local.

### **Mecanismos de aquisição de bactérias resistentes**

Diversos fatores estão associados ao aumento de resistência aos antimicrobianos, principalmente nas

UTIs, tais como: uso freqüente de antimicrobianos de amplo espectro, pacientes graves, tempo prolongado de permanência na UTI, transmissão cruzada pelas mãos de funcionários e de outros profissionais, como consultores da UTI, ou durante o transporte para a sala de radiografia, ou salas de cirurgia.

O tempo de permanência na UTI, embora por razões ainda não bem entendidas, pode ter um efeito importante sobre a resistência. Quanto menor o tempo de permanência, menor o risco de infecção nosocomial e resistência aos antimicrobianos. Este fato pode ser explicado por estratégias de triagem de pacientes, disponibilidade de leitos, questões bioéticas, particularmente no que diz respeito ao nível de sofisticação do tratamento.

Um programa de controle e vigilância bem montado, e implantado de maneira duradoura, é necessário para que se possa fazer frente ao problema da resistência, pois o decréscimo da resistência é um fenômeno que demanda tempo.

O número adequado de funcionários por paciente nas UTIs pode ter um efeito dramático sobre a transmissão cruzada de cepas resistentes, já tendo sido bem demonstrado.<sup>(114)</sup>

### **Estratégias para redução da resistência aos antimicrobianos**

Para redução da resistência bacteriana em UTI, é necessário que dois programas sejam implantados simultaneamente: 1) uso prudente e racional de antimicrobianos; 2) prevenção da transmissão cruzada de cepas resistentes. Os atores destes dois programas não necessitam, obrigatoriamente, serem os mesmos e, portanto, a cooperação entre profissionais é de fundamental importância.<sup>(115)</sup>

O controle do uso de antimicrobiano deve ser dirigido a todo o hospital e não somente às UTIs, uma vez que os microorganismos não respeitam fronteiras. A utilização de guias ou diretrizes nacionais e internacionais é importante, mas deve-se ter em mente que estas devem ser direcionadas e adaptadas para a epidemiologia local de cada hospital.

A duração da antibioticoterapia é, muito provavelmente, o componente chave da pressão seletiva de resistência, e todo esforço deve ser feito para diminuir ao máximo o tempo de tratamento, desde que clínica e cientificamente possível. Os dados ainda são escassos neste aspecto, mas é uma estratégia a ser encorajada.<sup>(90)</sup>

A estratégia de uso rotatório de antibióticos, na terapia empírica inicial das PAVM, tem sido amplamente discutida na literatura nos últimos anos.<sup>(115,116)</sup> Trabalhos recentes confirmam a eficácia desta estratégia na redução da incidência de infecções nosocomiais e de resistência aos antimicrobianos, a curto prazo, tanto nas UTIs como fora delas. Evidentemente, esta não é uma medida para ser usada isoladamente, visto que ela não tem impacto sobre o reservatório de bactérias resistentes. Pode ser adotada em conjunto com outras estratégias já descritas acima, a exemplo da redução da prescrição de antimicrobianos em geral. Apesar das evidências, a estratégia de rodízio de antimicrobianos ainda não é aceita universalmente, especialmente em alguns países europeus, pois implica certo grau de prescrição automática e total confiança na diretriz local, sem levar em consideração aspectos específicos.

No sentido de identificar cepas resistentes, e prevenir a transmissão cruzada, a busca ativa destes patógenos é rotineiramente realizada e recomendada pela maioria das Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIHs). Em muitos países europeus, todo paciente proveniente da comunidade, que é admitido em UTI, é rotineiramente isolado, e são realizadas culturas para que se possa excluir a presença de *S. aureus* oxa-R. A elevada incidência de portadores assintomáticos de *S. aureus* oxa-R, assim como o seu aumento na comunidade, são argumentos para esta estratégia.

A prevenção da transmissão cruzada é certamente a medida mais efetiva do programa e inclui a higienização das mãos, coleta de amostras do ambiente e tratamento dos portadores de microorganismos multiresistentes.<sup>(100)</sup> É de fundamental importância educar a equipe de saúde e envolvê-la na prevenção de infecção hospitalar, de acordo com suas atribuições e nível de responsabilidade do profissional.

#### **Pontos Fundamentais:**

- Conhecer a epidemiologia local de cada hospital e de cada unidade, com seus respectivos padrões de resistência. (Grau A)
- Trabalhar de maneira integrada com a CCIH, para conhecer os dados locais, provenientes da busca ativa para a elaboração de esquemas terapêuticos adequados. (Grau B)
- Implementar e controlar a realização das medidas de prevenção da transmissão clonal de bactérias resistentes no ambiente hospi-

tar, por meio da adoção de normas bem definidas como a higiene das mãos. (Grau A)

- Otimizar o número de funcionários por paciente nas UTI. (Grau B)
- Adotar os passos para prevenção da resistência bacteriana recomendados internacionalmente pelo *Centers for Disease Control*. (Grau B)
- Estratégias para Prevenção de PAH/PAVM

Hospitais com vigilância efetiva e programa de controle de infecção hospitalar têm uma frequência de pneumonia 20% inferior àqueles que não os possuem. Algumas estratégias gerais são recomendadas: vigilância efetiva de pacientes de alto risco, formação e educação permanente dos profissionais de saúde, técnicas de isolamento adequadas e práticas efetivas de controle, como a lavagem das mãos, constituem a pedra fundamental para a prevenção da pneumonia hospitalar.<sup>(2,12)</sup>

A infecção cruzada pode ser minimizada, fortalecendo-se medidas como a desinfecção das mãos dos profissionais de saúde, com soluções à base de álcool-gel a 70%, uso correto de luvas, e isolamento de pacientes com infecções por germes multiresistentes.<sup>(2,12)</sup>

A vigilância microbiológica com pronta disponibilidade de dados sobre os germes da unidade hospitalar em questão, monitorização e retirada o mais precocemente possível de dispositivos invasivos, programas para prescrição racional de antimicrobianos, também se constituem em estratégias universalmente recomendadas.<sup>(2,12)</sup>

Estratégias específicas devem ser implementadas: o manejo da intubação traqueal, da VM invasiva e seus dispositivos acessórios, a mobilização de secreções respiratórias, o posicionamento do paciente no leito, a administração de nutrição enteral, e de sedativos, as medidas para redução do grau de colonização do trato respiratório superior e de outros reservatórios (estômago e seios paranasais) e a modulação dos sistemas de defesa do hospedeiro.

## **Particularidades relacionadas com a ventilação mecânica**

### ***Prevenção da intubação e redução do tempo de VM invasiva***

O tubo endotraqueal e a VM invasiva aumentam o risco de pneumonia em 6 a 21 vezes.<sup>(12)</sup> Portanto, medidas que possam evitar o uso de tubos traqueais devem ser implementadas. O uso da ventilação não

invasiva (VNI), sempre que indicado, não só pode evitar a intubação, sobretudo em pacientes com exacerbação da DPOC, edema agudo de pulmão cardiogênico e pacientes imunossuprimidos com infiltrados pulmonares, como pode facilitar uma extubação mais precoce, quando aplicada em pacientes com DPOC na fase de desmame da VM.<sup>(117,118,119)</sup> A reintubação constitui-se em fator de risco para PAVM e aumenta a mortalidade. O impacto benéfico do uso de VNI na falência respiratória pós extubação, prevenindo a reintubação, permanece incerto. Existem evidências de que seu uso indiscriminado pode, na realidade, protelar uma intubação orotraqueal necessária, aumentando a mortalidade.<sup>(120,121)</sup> Além disso, métodos que acelerem a retirada do tubo, como suspensão da sedação e utilização de protocolos específicos para o desmame e extubação, podem diminuir o risco de PAVM.<sup>(122)</sup>

### ***Tubos endotraqueais***

A preferência por via orotraqueal, em lugar da nasotraqueal, pode ser benéfica, por reduzir a incidência de sinusite adquirida no hospital, e possivelmente PAVM. O manejo cuidadoso do tubo, sua fixação e posicionamento adequados, devem ser verificados diariamente, e a pressão do balonete deve ser mantida não inferior a 20 cm H<sub>2</sub>O (15 mmHg), para prevenir excesso de aspiração, e não superior a 30 cm H<sub>2</sub>O (23 mmHg) para evitar isquemia da mucosa traqueal.<sup>(123,124)</sup>

### ***Acessórios da ventilação mecânica***

O circuito do ventilador pode ser uma fonte de patógenos. Um bom número de estudos prospectivos, randômicos e controlados, demonstrou que o aumento da frequência de trocas dos circuitos de ventiladores não diminui a incidência de PAVM.<sup>(125,126,127)</sup> Por outro lado, a formação de condensado com acúmulo de líquido contaminado por patógenos do próprio paciente, pode ser fonte de infecção para o mesmo. Deve-se evitar desvio inadvertido de líquidos do circuito para o tubo, ou de volta para o umidificador, especialmente durante manobras realizadas para modificar o decúbito do paciente, e ao se elevar a grade lateral do leito, quando se utiliza nebulização.<sup>(12,122)</sup> Com relação ao uso de trocadores de calor e umidade, ou de umidificadores convencionais de passagem, um recente estudo multicêntrico não demonstrou nenhum impacto que

demonstre a superioridade de um dispositivo sobre o outro, quanto à incidência de PAVM.<sup>(128)</sup> O uso de filtros trocadores de calor e de umidade pode ser problemático em pacientes hipersecretivos ou com outras contra-indicações (hemoptise).<sup>(12,129)</sup>

### ***Traqueostomia***

Quanto à realização de traqueostomia, precoce ou tardia, as evidências permitem concluir não haver diferença significativa quanto à incidência de PAVM, embora estudos com metodologia mais adequada para responder a esta questão se façam necessários, antes que esta conduta seja implementada na prática clínica diária.<sup>(130-132)</sup>

### ***Broncoaspiração de secreções pelo paciente***

O risco de aspiração encontra-se multiplicado no paciente hospitalizado, principalmente naqueles em que ocorre manipulação das vias aéreas ou do trato digestivo, incluindo o uso de tubos endotraqueais ou nasotraqueais, traqueostomias, sondas gastrointestinais (enterais, nasogástricas, orogástricas e jejunais).<sup>(1,133-136)</sup> A depressão do sensorio, como nos estados de coma, inclusive quando induzidos por uso de substâncias depressoras do sistema nervoso central, também favorece os episódios de aspiração.

Todos os dispositivos que favoreçam os episódios aspirativos devem ser removidos o mais precocemente possível, ou seja, assim que as condições clínicas do paciente o permitam.<sup>(1,128,133-136)</sup>

A colonização das placas gengivais e dentárias, com subsequente aspiração deste material, tem sido implicada na gênese das pneumonias adquiridas no hospital. Estudos recentes, avaliando a descontaminação destas placas com anti-sépticos (clorexidina 0,2%), não demonstraram redução na incidência de infecção respiratória em pacientes sob VM,<sup>(137)</sup> ficando o seu uso limitado aos pacientes submetidos a cirurgias cardíacas.<sup>(128,138)</sup> Um estudo recente<sup>(139)</sup> demonstrou que a descontaminação da cavidade oral, com o uso de clorexidina ou clorexidina associado à colistina, reduziu o risco de desenvolvimento de PAVM em 65% e 55%, respectivamente, quando comparados com placebo.

### ***Aspiração/sucção da via aérea***

A técnica de aspiração das secreções deve obedecer a algumas recomendações básicas, o que

implica a diminuição na incidência das pneumonias adquiridas no hospital e, conseqüentemente, na morbimortalidade:

- Deve ser realizada por demanda, ou seja, quando necessário, e não em horários pré-estabelecidos. (Grau C)
- Lavar as mãos antes da aspiração dos pacientes. (Grau A)
- Não há recomendação para o uso de luvas estéreis para realizar o procedimento.<sup>(129)</sup> (Grau A)
- Quando a opção recai sobre o sistema de aspiração aberto, as sondas utilizadas devem ser estéreis.<sup>(129)</sup> (Grau A)
- O líquido utilizado para a remoção das secreções deve ser estéril.<sup>(129)</sup> (Grau A)
- Não há preferência sobre o sistema fechado de multiuso ou o sistema aberto de aspiração. Apesar de o sistema fechado apresentar facilidade de manuseio para a equipe assistencial, não há evidências de que seu uso diminua a incidência de PAH, quando comparado com o sistema aberto de aspiração.<sup>(129,140)</sup> (Grau B)
- O frasco de colheita do aspirador deve ser trocado entre pacientes distintos. (Grau A)
- O uso de cânulas endotraqueais com dispositivo de aspiração contínua de secreção acumulada em região infra-glótica (Sistema de Sucção Infra-glótica Contínua) mostrou diminuição na incidência de PAVM e, portanto, o seu uso deve ser recomendado.<sup>(129,141)</sup> (Grau B)
- Descontaminação orofaríngea com clorexidina ou clorexidina e colistina reduz e retarda o desenvolvimento de PAVM nos pacientes sob VM. (Grau B)

### ***Intervenções cirúrgicas***

As intervenções cirúrgicas constituem-se em um fator de risco de fundamental importância para as PAH, sendo até 38 vezes maiores naqueles pacientes em pós-operatório de cirurgias tóraco-abdominais. Aproximadamente 75% das PAH ocorrem em pacientes que são submetidos a algum tipo de intervenção cirúrgica.<sup>(142)</sup>

Os fatores de risco adicionais ao ato cirúrgico são a obesidade, a idade acima dos 60 anos, a presença de DPOC, cirurgia torácica ou abdominal alta, cirurgia emergencial, aneurisma de aorta abdominal, alcoolismo, uso crônico de corticosteróides,

tempo de internação pré-operatório prolongado, tempo cirúrgico prolongado, depressão do sensorio, e acidente vascular cerebral com seqüelas. A variação dos níveis de uréia (< 8 mg/dl ou > 22 mg/dl), administração de mais de 4 unidades de derivados de sangue antes da cirurgia, anormalidades nos testes de função pulmonar, tabagismo, traqueostomia, intubação prolongada e desnutrição (perda de peso maior do que 10%),<sup>(143)</sup> são fatores de risco associados ao ato cirúrgico, e a atenção nestes casos deverá ser redobrada.

Algumas ações podem atuar como medidas de prevenção ou redutoras de risco nos pacientes submetidos a intervenções cirúrgicas. A orientação para que o paciente realize inspirações profundas e deambule precocemente no pós-operatório deve ser realizada sempre que as condições clínicas permitirem. Da mesma forma, a realização de exercícios resistivos inspiratórios é considerada medida efetiva na prevenção das pneumonias adquiridas no hospital.<sup>(144-145)</sup> Embora seja uma prática comum, não há consenso na literatura que permita recomendar a realização de fisioterapia respiratória de rotina neste grupo específico de pacientes, com o objetivo de prevenir a pneumonia hospitalar.<sup>(129)</sup>

### ***Profilaxia de úlcera de estresse***

O uso de antiácidos e de antagonistas tipo 2 da histamina reconhecidamente diminui a incidência de úlcera de estresse em pacientes graves. Entretanto, esta medida profilática aumenta o risco de PAVM devido à redução da acidez gástrica e o conseqüente aumento da colonização gástrica por bactérias patogênicas.<sup>(129)</sup> Sucralfato tem sido postulado como um agente alternativo, por não diminuir a acidez gástrica. Estudos comparativos de ensaios randômicos relatam a redução do risco de PAVM com sucralfato, mas com pequeno aumento de sangramento, havendo evidência de que seu uso não influencia a incidência de PAVM, quando comparado com placebo.<sup>(156,147)</sup> Se a profilaxia do sangramento gástrico por estresse for necessária, tanto o uso de sucralfato quanto de antagonista H2 é aceitável.<sup>(12)</sup> Existem citações recentes de que os antagonistas H2 devem ser preferidos ao sucralfato por promoverem melhor proteção, sem aumento substancial do risco de PAVM.<sup>(148)</sup> Considerando-se a função cito e sitio protetora do sucralfato, sua ação se processa diretamente na mucosa gástrica, não devendo, portanto,

ser aplicado por sonda em situação pós-pilórica. Ademais, deve ser enfatizado o seu potencial de interação com diversos outros fármacos, habitualmente prescritos para esses pacientes. Apenas dois estudos<sup>(149,150)</sup> avaliaram o uso de bloqueadores de bomba de prótons, não demonstrando diferença significativa na ocorrência de pneumonia ou outras infecções nosocomiais em pacientes graves, quando comparados com antagonistas H2.

### ***Posição do paciente***

A posição supina (0°) predispõe à aspiração e ao desenvolvimento de PAH/PAVM. Vários trabalhos têm mostrado que pacientes em posição supina têm risco aumentado de ocorrência de microaspirações a partir do conteúdo gástrico, quando comparados com outros em posição semirecumbente (45°).<sup>(151)</sup>

A administração de nutrição enteral na posição supina está associada à PAVM.<sup>(12)</sup>

Os pacientes devem ser mantidos em posição semi-sentada (30-45°) em preferência à posição supina para prevenir aspiração, especialmente se estiver recebendo alimentação enteral.<sup>(12,151)</sup>

### ***Nutrição enteral***

A nutrição enteral deve ser preferida sobre a parenteral, no sentido de reduzir as complicações relacionadas ao uso de cateteres intravenosos centrais e para prevenir atrofia vilosa de refluxo da mucosa intestinal, que aumenta o risco de translocação bacteriana.<sup>(12)</sup>

Outra recomendação baseada em vários ensaios, porém sem nível de evidência definido, é a de que se deve evitar distensão gástrica como forma de reduzir aspiração. Dez estudos revelaram que alimentação com sonda intestinal está associada a menor regurgitação gastroesofágica, quando comparada com uso de sonda gástrica. Sete estudos mostraram que está relacionada à redução de incidência de pneumonia, mas não demonstraram redução de mortalidade.<sup>(12)</sup>

### ***Descolonização seletiva do trato digestivo***

Embora várias metanálises recentes tenham demonstrado que o uso de “descolonização seletiva do trato digestivo” está associada com redução significativa da incidência de PAVM e baixos índices de mortalidade hospitalar, especialmente em pacientes cirúrgicos, o risco de alterar a microbiota

na unidade local tem limitado a recomendação na prática clínica.<sup>(12)</sup>

### **Sedação**

Deve-se evitar sedação profunda e constante, assim como, o uso de drogas que deprimem o reflexo da tosse, recomendando-se períodos diários de interrupção da mesma.<sup>(122)</sup>

### **Glicemia**

Manter os níveis de glicose entre 80 e 110 mg/dl, diminui a infecção adquirida no hospital por via hematogênica, reduz a duração da VM, reduz a permanência na UTI, reduzindo a morbidade e mortalidade em pacientes cirúrgicos (Grau A).<sup>(152)</sup> Alguns autores<sup>(153,154)</sup> demonstraram uma tendência de redução na morbidade e mortalidade de pacientes. No entanto, aguardam-se novos estudos com inclusão de um maior número de pacientes para confirmar esta tendência.

Pontos Fundamentais:

- A vigilância efetiva de pacientes de alto risco, formação e educação permanente dos profissionais de saúde, técnicas de isolamento adequadas e práticas efetivas de controle como a lavagem das mãos, formam a pedra fundamental para a prevenção da pneumonia hospitalar. (Grau A)
- A vigilância microbiológica com pronta disponibilidade de dados sobre os germes da unidade hospitalar em questão, monitorização e retirada o mais precocemente possível de dispositivos invasivos, programas para prescrição racional de antimicrobianos, também se constituem em estratégias universalmente recomendadas. (Grau A)
- A preferência por via orotraqueal em lugar de nasotraqueal pode ser benéfica, reduzindo a incidência de sinusite adquirida no hospital e possivelmente PAVM. (Grau A)
- A troca dos circuitos dos respiradores com frequência não reduz a incidência de PAVM. (Grau A)
- Todos os dispositivos que favoreçam os episódios aspirativos devem ser removidos o mais precocemente possível, assim que as condições clínicas do paciente permitam. (Grau A)
- Nos pacientes em pós-operatório, os exercícios resistivos inspiratórios são considerados medidas efetivas na prevenção das pneumonias adquiridas no hospital. (Grau A)
- Se a profilaxia do sangramento gástrico por estresse for necessária, tanto o uso de sucralfato quanto de antagonista H2 são aceitáveis. (Grau A)
- Os pacientes devem ser mantidos em posição semi-sentada (30-45°) em preferência à posição supina, para prevenir aspiração, especialmente se estiver recebendo alimentação enteral. (Grau A)
- A nutrição enteral deve ser preferida em lugar da parenteral. (Grau A)
- Evitar o uso de sedação profunda e constante. (Grau A)

### **Referências**

1. Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodríguez-Riosin R, Agusti-Vidal A. Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest*. 1988;93(2):318-24.
2. Kaye K. Infection in the intensive care unit. Up to date [online library] 2006;13.3:1-14. Available at: <http://www.uptodate.com>. [accessed in January, 2006]
3. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med*. 1993;94(3):281-8.
4. Kollef MH, Von Harz B, Prentice D, Shapiro SD, Silver P, St John R et al. Patient transport from intensive care increases the risk of developing ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1997;112(3):765-73.
5. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest*. 2002;122(6):2115-21.
6. Leroy O, Soubrier S. Hospital-acquired pneumonia: risk factors, clinical features, management, and antibiotic resistance. *Curr Opin Pulm Med*. 2004;10(3):171-5.
7. Prade SS, Oliveira ST, Rodrigues R, Nunes FA, Netto EM, Felix JQ, et al. Estudo brasileiro da magnitude das infecções hospitalares em hospitais terciários. *Rev Contr Infec Hosp*. 1995;2(2):11-24.
8. Far FE, Marino CG, Medeiros EA. The organization of hospital infection control committees and their importance in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2001;5(6):290-3.
9. Martins ST, Moreira M, Furtado GHC, Marino CGJ, Machado FR, Wey SB, Medeiros EAS. Application of control measures for infections caused by multi-resistant Gram-negative bacteria in intensive care unit patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2004;99(3):331-4.
10. Camargo LF, De Marco FV, Barbas CS, Hoelz C, Bueno MA, Rodrigues M Jr et al. Ventilator associated pneumonia: comparison between quantitative and qualitative cultures of tracheal aspirates. *Crit Care*. 2004;8(6):R422-30.
11. Bouza E, Perez A, Munoz P, Jesus Perez M, Rincon C, Sanchez C et al. Ventilator-associated pneumonia after heart surgery: a prospective analysis and the value of surveillance. *Crit Care Med*. 2003;31(9):1964-70.

12. American Thoracic Society. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;15;171(4):388-416.
13. Johanson WG Jr, 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.
14. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Jalschke RZ, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med*. 1998;129(6):433-440.
15. George DL, Falk PS, Wunderink RG, Leeper KV, Meduri GU, Steere EL et al. Epidemiology of ventilator-acquired pneumonia on protected bronchoscopic sampling. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(6):1839-1847.
16. Nseir S, Di Pompeo C, Pronnier P, Beague S, Onimus T, Saulnier F, et al.. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome. *Eur Respir J*. 2002;20(6):1483-9.
17. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(5 Pt 1):1121-9.
18. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(2 Pt 1):505-11.
19. Luna CM, Aruj P, Niederman MS, Garzon J, Violi D, Prignoni A et al. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2006;27(1):158-64.
20. Lefcoe MS, Fox GA, Leasa DJ, Sparrow RK, McCormack DG. Accuracy of portable chest radiography in the critical care setting. Diagnosis of pneumonia based on quantitative cultures obtained from protected brush catheter. *Chest*. 1994;105(3):885-7.
21. Tew J, Calenoff L, Berlin BS. Bacterial or nonbacterial pneumonia: accuracy of radiographic diagnosis. *Radiology*. 1977;124(3):607-12.
22. Beydon L, Saada M, Liu N, Becquemin JP, Harf A, Bonnet F et al. Can portable chest x-ray examination accurately diagnose lung consolidation after major abdominal surgery? A comparison with computed tomography scan. *Chest*. 1992;102(6):1697-703.
23. Ely EW, Johnson MM, Chiles C, Rushing JT, Bowton DL, Freimanis RI et al. Chest X-ray changes in air space disease are associated with parameters of mechanical ventilation in ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(5):1543-50.
24. Graat ME, Stoker J, Vroom MB, Schultz MJ. Can we abandon daily routine chest radiography in intensive care patients? *J Intensive Care Med*. 2005;20(4):238-46.
25. Greenbaum DM, Marschall KE. The value of routine daily chest x-rays in intubated patients in the medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 1982;10(1):29-30.
26. Hall JB, White SR, Karrison T. Efficacy of daily routine chest radiographs in intubated, mechanically ventilated patients. *Crit Care Med*. 1991;19(5):689-93.
27. Krivopal M, Shlobin OA, Schwartzstein RM. Utility of daily routine portable chest radiographs in mechanically ventilated patients in the medical ICU. *Chest*. 2003;123(5):1607-14.
28. Bekemeyer WB, Crapo RO, Calhoun S, Cannon CY, Clayton PD. Efficacy of chest radiography in a respiratory intensive care unit. A prospective study. *Chest*. 1985;88(5):691-6.
29. Winer-Muram HT, Steiner RM, Gurney JW, Shah R, Jennings SG, Arheart KL et al. Ventilator-associated pneumonia in patients with adult respiratory distress syndrome: CT evaluation. *Radiology*. 1998;208(1):193-9.
30. Trotman-Dickenson B. Radiology in the intensive care unit (part 2). *J Intensive Care Med*. 2003;18(5):239-52.
31. Wunderink RG. Radiologic diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2000;117(4):188S-90S.
32. Lichtenstein DA, Lascols N, Meziere G, Gepner A. Ultrasound diagnosis of alveolar consolidation in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2004;30(2):276-81.
33. Lichtenstein D. Lung ultrasound in the critically ill. *Clinical Intensive Care*. 2005;16(2):79-87.
34. Rello J, Mirelis B, Alonso C, Prats G. Lack of usefulness of blood cultures to diagnose ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 1991;4(8):1020.
35. Luna CM, Videla A, Matterna J, Vay C, Famiglietti A, Vujacich P, et al. Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a diagnostic tool in ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1999;116(4):1075-84.
36. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene MC, Faure G, Bollaert PE. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med*. 2004;29;350(5):451-8.
37. Georges H, Leroy O, Guery B.. Soluble TREM-1 and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med*. 2004;350(18):1904-5.
38. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993;27;341(8844):515-8.
39. Duffo F, Debon R, Monneret G, Bienvenu J, Chassard D, Allaouchiche B. Alveolar and serum procalcitonin: diagnostic and prognostic value in ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology*. 2002;96(1):74-9.
40. Oppert M, Reinicke A, Muller C, Barckow D, Frei U, Eckardt KU. Elevations in procalcitonin but not C-reactive protein are associated with pneumonia after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2002;53(2):167-70.
41. Luyt CE, Guerin V, Combes A, Trouillet JL, Ayed SB, Bernard M, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(1):48-53.
42. Povoia P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P et al. C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution: a pilot study. *Eur Respir J*. 2005;25(5):804-12.
43. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(2):206-17.
44. Rello J, Paiva JA, Baribar J, Barcenilla F, Bodi M, Castander D et al. International Conference for the development of consensus on the diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2001;120(3):955-70.
45. Michaud S, Suzuki S, Harbarth S. Effect of design-related bias in studies of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 15;166(10):1320-5.

46. Grossman RF, Fein A. Evidence-based assessment of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia. Executive Summary. *Chest*. 2000;117(4 Suppl 2):177S-81S.
47. Meduri GU, Chastre J. Standardization of bronchoscopic techniques for ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1992;102(5 Suppl 1):557S-64S.
48. Negri EM, Pedreira Jr W. Lavado broncoalveolar e biópsia transbrônquica. In: Wilson L, Pedreira Jr; Marcia Jacomelli. (Org.). *Broncoscopia Diagnóstica E Terapêutica*. 1 Ed. São Paulo: Atheneu, 2005, V. 1, P. 163-174.
49. Torres A, El-Ebiary M. Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2000;117(4 Suppl 2):198S-202S.
50. Balthazar AB, Von Nowakonski A, De Capitani EM, Bottini PV, Terzi RG, Araujo S. Diagnostic investigation of ventilator-associated pneumonia using bronchoalveolar lavage: comparative study with a postmortem lung biopsy. *Braz J Med Biol Res*. 2001;34(8):993-1001.
51. Roubly JJ, Martin De Lassale E, Poete P, Nicolas MH, Bodin L, Jarlier V et al. Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill. Histologic and bacteriologic aspects. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(4):1059-66.
52. Baselski VS, el-Torky M, Coalson JJ, Griffin JP. The standardization of criteria for processing and interpreting laboratory specimens in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1992;102(5 Suppl 1):571S-9S.
53. Pham LH, Brun-Buisson C, Legrand P, Rauss A, Verra F, Brochard L et al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Comparison of a plugged telescoping catheter with the protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143:1055-61.
54. Lambert RS, Vereen LE, George RB. Comparison of tracheal aspirates and protected brush catheter specimens for identifying pathogenic bacteria in mechanically ventilated patients. *Am J Med Sci*. 1989;297(6):377-82.
55. Torres A, Martos A, Puig de la Bellacasa J, Ferrer M, el-Ebiary M, Gonzalez J, et al. Specificity of endotracheal aspiration, protected specimen brush, and bronchoalveolar lavage in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147(4):952-7.
56. Marquete CH, Georges H, Wallet F, Ramon P, Saulnier F, Neviere R, et al. Diagnostic efficiency of endotracheal aspirates with quantitative bacterial cultures in intubated patients with suspected pneumonia. Comparison with the protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(1):138-44.
57. Kirtland SH, Corley DE, Winterbauer RH, Springmeyer SC, Casey KR, Hampson NB, et al. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a comparison of histologic, microbiologic, and clinical criteria. *Chest*. 1997;112(2):445-57.
58. el-Ebiary M, Torres A, Gonzalez J, de La Bellacasa JP, Garcia C, Jimenez de Anta MT, et al. Quantitative cultures of endotracheal aspirates for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(6 Pt 1):1552-7.
59. Wermert D, Marquette CH, Copin MC, Wallet F, Fraticelli A, Ramon P, et al. Influence of pulmonary bacteriology and histology on the yield of diagnostic procedures in ventilator-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(1):139-47.
60. Kollef MH, Bock KR, Richards RD, Hearn ML. The safety and diagnostic accuracy of minibronchoalveolar lavage in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med*. 1995;122(10):743-8.
61. Marik PE, Brown WJ. A comparison of bronchoscopic vs blind protected specimen brush sampling in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1995;108(1):203-7.
62. Flanagan PG, Findlay GP, Magee JT, Ionescu A, Barnes RA, Smithies M. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia using non-bronchoscopic, non-directed lung lavages. *Intensive Care Med*. 2000;26(1):20-30.
63. Campbell GD Jr. Blinded invasive diagnostic procedures in ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2000;117(4 Suppl 2):207S-11S.
64. Carvalho M, Winkeler G, Costa F, Bandeira T, Pereira E, Holanda M. Concordância entre o aspirado traqueal e o lavado broncoalveolar no diagnóstico das pneumonias associadas à ventilação mecânica. *J Bras Pneumol*. 2004;30(1):26-38.
65. Dotson RG, Pingleton SK. The effect of antibiotic therapy on recovery of intracellular bacteria from bronchoalveolar lavage in suspected ventilator-associated nosocomial pneumonia. *Chest*. 1993;103(2):541-6.
66. Rello J, Ausina V, Ricart M, Castella J, Prats G. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1993;104(4):1230-5.
67. Timsit JF, Misset B, Renaud B, Goldstein FW, Carlet J. Effect of previous antimicrobial therapy on the accuracy of the main procedures used to diagnose nosocomial pneumonia in patients who are using ventilation. *Chest*. 1995;108(4):1036-40.
68. Souweine B, Veber B, Bedos JP, Gachot B, Dombret MC, Regnier B, et al. Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. *Crit Care Med*. 1998;26(2):236-44.
69. Seligman R, Teixeira PJZ, Lisboa TC, Moraes RB, Parollo E, Malmann LF et al. Previous antimicrobial therapy and quantitative endotracheal aspirate in ventilator-associated pneumonia. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;471, A 811.
70. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1997;111(3):676-85.
71. Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, El-Ebiary M, Carrillo M, Ruiz J, et al. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(2):371-6.
72. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stephan F, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2000;132(8):621-30.
73. Ruiz M, Torres A, Ewig S, Marcos MA, Alcon A, Lledo R, et al. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(1):119-25.
74. Shorr AF, Sherner JH, Jackson WL, Kollef MH. Invasive approaches to the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2005;33(1):46-53.

75. Mehta R, Niederman MS. Adequate empirical therapy minimizes the impact of diagnostic methods in patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2000;28(8):3092-4.
76. Pereira Gomes JC, Pedreira Jr WL Jr, Araujo EM, Soriano FG, Negri EM, Antonangelo L, et al. Impact of BAL in the management of pneumonia with treatment failure: positivity of BAL culture under antibiotic therapy. *Chest*. 2000;118(6):1739-46.
77. Wu CL, Yang Dle, Wang NY, Kuo HT, Chen PZ. Quantitative culture of endotracheal aspirates in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia in patients with treatment failure\*. *Chest*. 2002;122(2):662-8.
78. Dunn LJ, Marrie TJ, MacKeen AD, Bhan V, Janigan DT. The value of open lung biopsy in immunocompetent patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Chest*. 1994;106(1):23-7.
79. Monteiro AS, Addor G, Nigri DH, Franco CAB. Biópsia pulmonar a céu aberto em pacientes sob ventilação mecânica e com infiltrado pulmonar difuso. *J Bras Pneumol*. 2005;31(3):212-8.
80. Kollef MH and Kollef KE. Antibiotic utilization and outcomes for patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia and negative quantitative BAL culture results. *Chest*. 2005;128(4):2706-13.
81. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*. 1999;115(2):462-74.
82. Álvarez-Lerma F, De la Cal MA, Palomar M, Insausti J, Olaecha P and the Spanish study group of the surveillance of ICU-acquired infection. Nosocomial infections rates as an indicator of quality care in critically ill patients. *Intens Care Med* 1997;23(Suppl 1):154.
83. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1997;111(3):676-85.
84. Teixeira PJZ, Hertz FT, Cruz DB, Caraver F, Hallal RC, Moreira JS. Pneumonia associada à ventilação mecânica: impacto da multirresistência bacteriana na morbidade e mortalidade. *J Pneumol* 2004;30(6):540-48.
85. Luna CM, Monteverde A, Rodriguez A, Apezteguia C, Zabert G, Ilutovich S et al. Clinical guidelines for the treatment of nosocomial pneumonia in Latin America: an interdisciplinary consensus document. Recommendations of the Latin American Thoracic Society. *Arch Bronconeumol*. 2005;41(8):439-56.
86. Jorda Marcos R, Torres Marti A, Ariza Cardenal FJ et al. Recomendaciones para el tratamiento de la neumonia intrahospitalaria grave. *Arch Bronconeumol* 2004;40(11):518-33.
87. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-Associated Pneumonia. State of The Art. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(7):867-903.
88. Kollef M. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *CID* 2000;31(Suppl 4):S131-8.
89. Dennesen PJW, van der Ven AJ, Kessels AG, Ramsay G, Bonten MJ. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(6):1371-5.
90. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*. 2003;290(19):2588-98.
91. Montravers P, Fagon JY, Chastre J, Lecso M, Dombret MC, Trouillet JL et al. Follow-up protected specimen brushes to assess treatment in nosocomial pneumonia. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147(1):38-44.
92. Fagon JY, Chastre J. Antimicrobial treatment of hospital-acquired pneumonia. *Clinic Chest Med*. 2005;26(1):97-104.
93. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, Matarucco W, Baredes NC, Desmery P et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003;31(3):676-82.
94. Ioanas M, Ferrer M, Cavalcanti M, Ferrer R, Ewig S, Filella X et al. Causes and predictors of nonresponse to treatment of intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2004;32(4):938-45.
95. Ioanas M, Ferrer R, Angrill J, Raño A, Soler N, Agusti C, et al. The evaluation of non-responding patients with ventilator-associated pneumonia. *Yearbook of intensive care and emergency medicine. Clinical Pulmonary Medicine*. 2001;8(5):290-295.
96. Wunderink RG. Ventilator-associated pneumonia. Failure to respond to antibiotic therapy. *Clin Chest Med*. 1995;16(1):173-93.
97. Rello J, Quintana E, Ausina V, Castella J, Luquin M, Net A et al. Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest*. 1991;100(2):439-44.
98. Rouby JJ, Laurent P, Gosnach M, Cambau E, Lamas G, Zouaoui A et al. Risk factors and clinical relevance of nosocomial maxillary sinusitis in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(3):776-83.
99. Proctor DD. Critical issues in digestive diseases. *Clin Chest Med*. 2003;24(4):623-32.
100. Rubenstein JN, Schaeffer AJ. Managing complicated urinary tract infections: the urologic view. *Infect Dis Clin North Am*. 2003;17(2):333-51.
101. Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG, Leeper KV Jr, Jones CB, Tolley E et al. Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1994;106(1):221-35.
102. Livermore DM. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. *Clin Infect Dis*. 2003 Jan 15;36(Suppl 1): S11-23.
103. Furtado GHC, Rego SM, Coutinho AP, Wey SB, Medeiros EA. Incidence of vancomycin-resistant *Enterococcus* at a university hospital in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2005;39(1):41-6.
104. Centers for Disease Control and Prevention CDC. *Staphylococcus aureus* resistance to vancomycin-United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51(26):565-7.
105. Furtado GH, Mendes RE, Pignatari AC, Wey SB, Medeiros EA. Risk factors for vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* bacteremia in hospitalized patients: an analysis of two case-control studies. *Am J Infect Control*. 2006;34(7):447-51.
106. Carrilho CMDM, Saridakis HO, Medeiros EA, Grion CMC, Belei R, Matsuo T. Nosocomial pneumonia in intensive

- care unit: incidence, etiology and mortality in a university hospital. *Rev Bras Ter Intens.* 2005;16(4):222-7.
107. Furtado GH, Martins ST, Coutinho AP, Wey SB, Medeiros EA. Prevalence and factors associated with rectal vancomycin-resistant enterococci colonization in two intensive care units in São Paulo, Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2005;9(1):64-9.
  108. Menezes FG, Medeiros EA. Prevenção de pneumonias associadas à assistência à saúde: novas medidas e velhos desafios. *Rev Soc Brasil Clin Méd.* 2005;3(3):78-84.
  109. Cassetari V, Strabelli T, Medeiros EA. Staphylococcus aureus bacteremia: what is the impact of oxacillin resistance on mortality? *Braz J Infect Dis.* 2005;9(1):70-6.
  110. Abramczyk ML, Carvalho WB, Carvalho ES, Medeiros EA. Nosocomial infection in a pediatric intensive care unit in a developing country. *Braz J Infect Dis.* 2003;7(6):375-80.
  111. Sader HS, Jones RN, Gales AC, Silva JB, Pignatari AC; SENTRY Participants Group (Latin America). SENTRY antimicrobial surveillance program report: Latin American and Brazilian results for 1997 through 2001. *Braz J Infect Dis.* 2004;8(1):25-79.
  112. Hanberger H, Diekema D, Fluit A, Jones R, Struelens M, Spencer R, Wolff M. Surveillance of antibiotic resistance in European ICUs. *J Hosp Infect.* 2001;48(3):161-76.
  113. Kollef MH. The importance of appropriate initial antibiotic therapy for hospital-acquired infections. *Am J Med.* 2003;115(7):582-4.
  114. Borg MA. Bed occupancy and overcrowding as determinant factors in the incidence of MRSA infections within general ward settings. *J Hosp Infect.* 2003;54(4):316-8.
  115. Struelens MJ. Multidisciplinary antimicrobial management teams: the way forward to control antimicrobial resistance in hospitals. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16(4):305-307.
  116. Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, Gleason TG, Hamm LL, Pruett TL et al. Impact of a rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit. *Crit Care Med.* 2001;29(6):1101-8.
  117. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Bui N, Pereyre S et al. Strategy of antibiotic rotation: long-term effect on incidence and susceptibilities of Gram-negative bacilli responsible for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2003;31(7):1908-14.
  118. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, Warn D. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure -- a meta-analysis update. *Crit Care Med.* 2002;30(3):555-62.
  119. Holanda MA, Oliveira CH, Rocha EM, Bandeira RM, Aguiar IV, Leal W et al. Ventilação não-invasiva com pressão positiva em pacientes com insuficiência respiratória aguda: fatores associados à falha ou ao sucesso. *J Pneumol.* 2001(6):27:301-9.
  120. Liesching T, Kwok H, Hill NS. Acute applications of noninvasive positive pressure ventilation. *Chest.* 2003;124(2):699-713.
  121. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Arabi Y, Apezteguia C, Gonzalez M et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med.* 2004;350(24):2452-60.
  122. Ferrer M, Valencia M, Nicolas JM, Barnadich O, Badia JR, Torres A. Early noninvasive ventilation averts extubation failure in patients at risk: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(2):164-70.
  123. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 2000;342(20):1471-7.
  124. Rello J, Sonora R, Jubert P, Artigas A, Rue M, Valles J. Pneumonia in intubated patients: role of respiratory airway care. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(1):111-5.
  125. Cook D, De Jonghe B, Brochard L, Brun-Buisson C. Influence of airway management on ventilator-associated pneumonia: evidence from randomized trials. *JAMA* 1998;279(10):781-7.
  126. Kollef MH, Shapiro SD, Fraser VJ, Silver P, Murphy DM, Trovillion E et al. Mechanical ventilation with or without 7-day circuit changes. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1995;123(3):168-74.
  127. Dreyfuss D, Djedaini K, Weber P, Brun P, Lanore JJ, Rahmani J et al. Prospective study of nosocomial pneumonia and of patient and circuit colonization during mechanical ventilation with circuit changes every 48 hours versus no change. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143(4 Pt 1):738-43.
  128. Lacherade JC, Auburtin M, Cerf C, Van de Louw A, Soufir L, Rebufat Y et al. Impact of humidification systems on ventilator-associated pneumonia: a randomized multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(10):1276-82.
  129. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep.* 2004;53(RR-3):1-36.
  130. Rodriguez JL, Steinberg SM, Luchetti FA, Gibbons KJ, Taheri PA, Flint LM. Early tracheostomy for primary airway management in the surgical critical care setting. *Surgery.* 1990;108(4):655-9.
  131. Sugerman HJ, Wolfe L, Pasquale MD, Rogers FB, O'Malley KF, Knudson M, et al. Multicenter, randomized, prospective trial of early tracheostomy. *J Trauma.* 1997;43(5):741-7.
  132. Griffiths J, Barber VS, Morgan L, Young JD. Systematic review and meta-analysis of studies of the timing of tracheostomy in adult patients undergoing artificial ventilation. *BMJ.* 2005;330(7502):1243.
  133. Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V, Lichtenberg DA, Make BJ, McCabe WR. Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis.* 1986;133(5):792-6.
  134. Kingston GW, Phang PT, Leathley MJ. Increased incidence of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients with subclinical aspiration. *Am J Surg.* 1991;161(5):589-92.
  135. Metheny NA, Eisenberg P, Spies M. Aspiration pneumonia in patients fed through nasogastric tubes. *Heart Lung.* 1986;15(3):256-61.
  136. Treloar DM, Stechmiller J. Pulmonary aspiration in tube-fed patients with artificial airways. *Heart Lung.* 1984;13(6):667-71.
  137. Fourrier F, Dubois D, Pronnier P, Herbecq P, Leroy O, Desmettre T et al. Effect of gingival and dental plaque antiseptic decontamination on nosocomial infections acquired in the intensive care unit: a double-blind placebo-controlled multicenter study. *Crit Care Med* 2005;33(8):1728-35.
  138. De Riso AJIII, Ladowski JS, Dillon TA, Justice JW, Peterson AC. Chlorhexidine gluconate 0.12% oral rinse reduces the incidence of total nosocomial respiratory infections and nonprophylactic systemic antibiotic use in patients undergoing heart surgery. *Chest.* 1996;109(6):1556-61.

139. Koeman M, van der Vem AJ, Hak E, Joore HC, Kaasjager K, de Smet AG et al. Oral decontamination with chlorhexidine reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(12):1348-55.
140. Zeitoun SS, de Barros AL, Diccini S. A prospective, randomized study of ventilator-associated pneumonia in patients using a closed vs. open suction system. *J Clin Nurs*. 2003;12(4):484-9.
141. Smulders K, van der Hoeven H, Weers-Pothoff I, Vanderbroucke-Grauls C. A randomized clinical trial of intermittent subglottic secretion drainage in patients receiving mechanical ventilation. *Chest*. 2002;121(3):858-62.
142. Garibaldi RA, Britt MR, Coleman ML, Reading JC, Pace NL. Risk factors for postoperative pneumonia. *Am J Med*. 1981;70(3):677-80.
143. Arozullah AM, Khuri SF, Henderson WG, Daley J; Participants in the National Veterans Affairs Surgical Quality Improvement Program. Development and validation of a multifactorial risk index for predicting postoperative pneumonia after major noncardiac surgery. *Ann Intern Med*. 2001;135(10):847-57.
144. Chumillas S, Ponce JL, Delgado F, Viciano V, Mateu M. Prevention of postoperative pulmonary complications through respiratory rehabilitation: a controlled clinical study. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998;79(1):5-9.
145. Thomas JA, McIntosh JM. Are incentive spirometry, intermittent positive pressure breathing, and deep breathing exercises effective in the prevention of postoperative pulmonary complications after upper abdominal surgery? A systematic overview and meta-analysis. *Phys Ther*. 1994;74(1):3-10.
146. Hall JC, Tarala RA, Tapper J, Hall JL. Prevention of respiratory complications after abdominal surgery: a randomized clinical trial. *BMJ*. 1996;20;312(7024):148-52.
147. Dodek P, Keenan S, Cook D, Heyland D, Jacka M, Hand L et al. Evidence-based clinical practice guideline for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med*. 2004;141(4):305-13.
148. Kallet RH, Quinn TE. The gastrointestinal tract and ventilator-associated pneumonia. *Respir Care*. 2005;50(7):910-21.
149. Mallow, S, Rebuck JA, Osler T, Ahern J, Healey MA, Rogers FB. Do proton pump inhibitors increase the incidence of nosocomial pneumonia and related infectious complications when compared with histamine-2 receptor antagonists in critically ill trauma patients? *Curr Surg*. 2004;61(5):452-8.
150. Yildizdas D, Yapicioglu H, Yilmaz HL. Occurrence of ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated pediatric intensive care patients during stress ulcer prophylaxis with sucralfate, ranitidine, and omeprazole. *J Crit Care*. 2002;17(4):240-5.
151. Orozco-Levi M, Torres A, Ferrer M, Piera C, el-Ebiary M, de la Bellacasa JP et al. Semirecumbent position protects from pulmonary aspiration but not completely from gastroesophageal reflux in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(4 Pt 1):1387-90.
152. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359-67.
153. Toft P, Jorgensen HS, Toennesen E, Christiansen C. Intensive insulin therapy to non-cardiac ICU patients: a prospective study. *Eur J Anaesthesiol*. 2006;23(8):705-9.
154. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354(5):449-61.