



Pneumonia associada à ventilação mecânica em pacientes em ventilação mecânica prolongada: descrição, fatores de risco associados à mortalidade e desempenho do escore SOFA

Sebastián Ariel Núñez¹, Guillermina Roveda¹, Mariela Soledad Zárate²,
Mónica Emmerich³, María Teresa Verón¹

1. Servicio de Infectología, Sanatorio Güemes, Buenos Aires, Argentina
2. Laboratorio de Microbiología, Sanatorio Güemes, Buenos Aires, Argentina
3. Unidad de Paciente Crítico Crónico, Sanatorio Güemes, Buenos Aires, Argentina.

Recebido: 13 novembro 2020.

Aprovado: 22 março 2021.

Trabalho realizado no Sanatorio Güemes, Buenos Aires, Argentina.

RESUMO

Objetivo: A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) é uma séria complicação da ventilação mecânica (VM). Entretanto, dados sobre PAVM em pacientes em VM prolongada (VMP) são escassos. Nosso objetivo foi descrever as características de pacientes com PAVM em VMP e identificar fatores associados à mortalidade. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo incluindo pacientes com PAVM em VMP. Foram registradas características basais, bem como as taxas de mortalidade em 30 e 90 dias. As variáveis associadas à mortalidade foram determinadas por meio da análise de sobrevida de Kaplan-Meier e do modelo de regressão de Cox. **Resultados:** Foram identificados 80 episódios de PAVM em 62 indivíduos em VMP. As medianas de idade, índice de comorbidade de Charlson, pontuação no SOFA, e dias em VM foram, respectivamente, de 69,5 anos, 5, 4 e 56 dias. Os episódios de PAVM ocorreram entre o 21º e o 50º dia de VM em 28 pacientes (45,2%) e até o 90º dia de VM em 48 pacientes (77,4%). As taxas de mortalidade em 30 e 90 dias foram de 30,0% e 63,7%, respectivamente. A mortalidade em 30 dias associou-se a pontuação no SOFA (razão de risco [RR] = 1,30; IC95%: 1,12-1,52; $p < 0,001$) e uso de drogas vasoativas (RR = 4,0; IC95%: 1,2-12,9; $p = 0,02$), enquanto a mortalidade em 90 dias associou-se a idade (RR = 1,03; IC95%: 1,00-1,05; $p = 0,003$), pontuação no SOFA (RR = 1,20; IC95%: 1,07-1,34; $p = 0,001$), uso de drogas vasoativas (RR = 4,07; IC95%: 1,93-8,55; $p < 0,001$) e DPOC (RR = 3,35; IC95%: 1,71-6,60; $p < 0,001$). **Conclusões:** As taxas de mortalidade em pacientes com PAVM em VMP são consideravelmente altas. O início da PAVM pode ocorrer vários dias após a instituição da VM. O escore SOFA é útil para predição de desfechos fatais. Os fatores associados à mortalidade podem ajudar a orientar as decisões terapêuticas e a determinar o prognóstico.

Descritores: Pneumonia associada à ventilação mecânica; Cuidados críticos; Ventiladores mecânicos.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, o progresso na assistência médica levou à redução da mortalidade hospitalar de pacientes graves.^(1,2) O aumento da sobrevida na fase aguda da doença crítica causou o aumento progressivo da população de indivíduos com doença crítica crônica (DCC). A prevalência de DCC é de 7,6% do número de internações em UTIs nos Estados Unidos⁽³⁾ e pode chegar a 33% em pacientes que apresentam insuficiência respiratória aguda.⁽⁴⁾ Embora a definição de DCC seja heterogênea, a necessidade de ventilação mecânica prolongada (VMP) é a característica mais importante para defini-la.^(5,6) Uma das definições mais recentes e mais utilizadas de DCC a descreve como tempo de permanência em UTI de 8 dias ou mais, associado a pelo menos uma das seguintes condições: ventilação mecânica (VM) por 96 h ou mais,

traqueostomia, sepse, ferimentos graves e falência de múltiplos órgãos.⁽⁷⁾ A definição de VMP também varia entre os autores, embora a mais utilizada seja a necessidade de VM por 21 dias ou mais, pelo menos por 6 h/dia.^(8,9) Utilizando essa definição, a incidência de VMP em pacientes em VM internados em UTI varia de 6,3% a 9,9%.^(10,11)

As infecções em pacientes em VMP são uma das complicações mais comuns. Em um estudo multicêntrico que incluiu 1.419 pacientes em VMP, as seis principais complicações registradas no período de um ano foram infecções, sendo as mais frequentes a infecção do trato urinário e a pneumonia associada à VM (PAVM), em 34,5% e 31,0% dos pacientes, respectivamente.⁽¹²⁾ O alto risco de infecções deve-se a múltiplos fatores: uso prolongado de elementos invasivos (cânula de traqueostomia, cateteres, etc.), exposição prolongada a ambientes contaminados por microrganismos virulentos e resistentes e alterações

Endereço para correspondência:

Sebastián A. Núñez. 1240 Acuña de Figueroa, ZIP 1128, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Tel.: 54 11 4959-8200, ramal 8561. E-mail: snunez@fsg.edu.ar

Apoio financeiro: Nenhum.

imunológicas causadas por comorbidades e pela recente doença crítica do paciente.⁽¹³⁾

A PAVM é uma das infecções hospitalares mais comuns. Aproximadamente 10% dos pacientes que necessitam de VM desenvolvem PAVM, com taxa de mortalidade de 20-50%.^(14,15) Sabe-se que a apresentação clínica e o manejo da PAVM diferem em pacientes em VMP.⁽¹⁶⁾ O risco de PAVM em pacientes em VMP é menor do que naqueles que estão na fase aguda da VM, mas aumenta em 1-3% a duração da VM por dia, sugerindo que entre 50% e 66% dos pacientes traqueostomizados desenvolverão PAVM.⁽¹⁷⁾ O impacto das infecções respiratórias em pacientes em VMP é relevante e foi relacionado a maior mortalidade.⁽¹⁸⁾ Entretanto, dados sobre PAVM em pacientes em VMP são escassos. Não só a maioria dos estudos sobre PAVM inclui pacientes em VM aguda, mas diferenças nas definições de VMP e DCC revelaram que o conhecimento sobre o assunto é esparsos e quase incomparável.

O escore SOFA é uma ferramenta amplamente utilizada para predição de mortalidade em pacientes sépticos em UTI.⁽¹⁹⁾ Entretanto, sua utilidade em indivíduos com DCC ainda não está bem estabelecida.

O objetivo do presente estudo foi descrever as características dos pacientes com PAVM em VMP, identificar fatores associados à mortalidade em 30 e 90 dias e avaliar o desempenho do escore SOFA como preditor de mortalidade nessa população.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Realizamos um estudo de coorte retrospectivo envolvendo pacientes em VMP e diagnosticados com PAVM que foram internados na Unidade de Pacientes Críticos Crônicos (UPCC) do *Sanatorio Güemes*, localizado na cidade de Buenos Aires, na Argentina, entre junho de 2015 e outubro de 2019. Nossa instituição é um hospital geral de cuidados agudos com 680 leitos, afiliado a uma universidade. A UPCC é uma unidade com 24 leitos desenvolvida para o tratamento e reabilitação de pacientes com DCC. Os pacientes internados na UPCC vêm encaminhados principalmente de UTIs e de unidades de acidente vascular cerebral. A taxa global de mortalidade na UPCC é de 44,8%, e, em média, 179 pacientes são internados por ano. Os protocolos de prevenção de PAVM incluem elevação da cabeceira da cama em 30-45 graus, testes diários de respiração espontânea, descontaminação oral e monitoramento da pressão do manguito do tubo endotraqueal. Utilizamos o sistema de registro de vigilância de infecções hospitalares para identificar pacientes consecutivos com diagnóstico de PAVM que foram internados na UPCC. Por meio de prontuários eletrônicos, foram selecionados indivíduos com PAVM que estavam em VMP. As seguintes variáveis basais foram coletadas: motivo da internação na instituição, dados demográficos, comorbidades e índice de comorbidade de Charlson ajustado por idade. As

variáveis coletadas no momento do diagnóstico de PAVM foram número de dias em VM, pontuação no SOFA, necessidade de drogas vasoativas e $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Dados relativos ao período de acompanhamento de 90 dias após o diagnóstico de PAVM também foram coletados, incluindo resultados de isolados microbiológicos, adequação da antibioticoterapia empírica, mortalidade em 30 dias e mortalidade em 90 dias. Utilizamos essas variáveis na busca por fatores associados à mortalidade em 30 e em 90 dias. Em virtude da natureza retrospectiva do estudo, não foi necessária a assinatura de um termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi aprovado pelo departamento de pesquisa da instituição. Todos os dados foram mantidos em sigilo, e o estudo foi realizado em conformidade com a Declaração de Helsinque.

População e definições do estudo

Foram incluídos no estudo pacientes com 18 anos ou mais em VMP e que estavam na UPCC há pelo menos 48 h antes do início da PAVM, independentemente de terem tido episódios anteriores de PAVM. Foram excluídos indivíduos que desenvolveram PAVM em outras unidades ou em até 48 h após a internação na UPCC. Em pacientes com mais de um episódio de PAVM, um novo episódio foi definido como o desenvolvimento de novos achados clínicos, radiológicos e bacteriológicos após o término da antibioticoterapia para o episódio anterior. Em conformidade com a *National Association for Medical Direction of Respiratory Care*, definimos VMP como VM com duração de ≥ 21 dias por pelo menos 6 h/dia.⁽⁹⁾ Utilizamos a definição do *Programa de Vigilancia de Infecciones Hospitalarias de Argentina*, o qual define PAVM com base em critérios clínicos e radiológicos⁽²⁰⁾: presença de um de dois critérios maiores (temperatura $> 38^\circ\text{C}$ e contagem de leucócitos > 12.000 células/ mm^3 ou < 4.000 células/ mm^3) e de pelo menos um de três critérios menores (escarro purulento, redução da $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ e infiltrados novos ou persistentes em pelo menos duas radiografias de tórax). O diagnóstico microbiológico de PAVM foi confirmado por hemoculturas (identificação do crescimento de microrganismos, sem outra causa óbvia), por culturas quantitativas de LBA ($\geq 10^4$ UFC/mL) ou por culturas quantitativas de aspirado traqueal ($\geq 10^5$ UFC/mL).⁽²⁰⁾

A função orgânica foi avaliada utilizando a pontuação no SOFA,⁽²¹⁾ calculada nas primeiras 24 h após o diagnóstico de PAVM. As comorbidades foram avaliadas pelo índice de comorbidade de Charlson ajustado por idade.⁽²²⁾ Definimos o uso de drogas vasoativas relacionado à PAVM como o recebimento de prescrição de noradrenalina ou dopamina em algum momento entre o dia do diagnóstico de PAVM e o término da antibioticoterapia. A relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ registrada foi aquela obtida no momento mais próximo ao início da PAVM. As culturas microbiológicas foram solicitadas pelos médicos assistentes, em conformidade com os protocolos da instituição, e incubadas em meios padrão. Foram realizadas culturas quantitativas dos isolados de amostras respiratórias. A identificação

bacteriana foi realizada utilizando testes bioquímicos convencionais e um sistema microbiológico automatizado (BD Phoenix; Becton Dickinson, Sparks, MD, EUA). A sensibilidade aos antimicrobianos foi determinada por meio de disco-difusão, e a sensibilidade à colistina, por meio do sistema automatizado (BD Phoenix), em conformidade com as recomendações do *Clinical and Laboratory Standards Institute*.⁽²³⁾

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas com o programa R Studio, versão 3.5.2 (The R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria). As variáveis contínuas são expressas em média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil, de acordo com sua distribuição. As variáveis qualitativas são apresentadas em frequência absoluta e relativa. Realizamos análises univariadas e multivariadas para identificar fatores associados à mortalidade. As variáveis qualitativas foram comparadas utilizando o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, enquanto as variáveis com distribuição paramétrica e não paramétrica foram comparadas utilizando o teste t de Student ou o teste U de Mann-Whitney, respectivamente. Modelos de regressão de Cox foram utilizados para identificar preditores de mortalidade em 30 e 90 dias. Todas as variáveis que apresentaram $p < 0,25$ na análise univariada foram incluídas no modelo multivariado. Modelos aninhados foram selecionados utilizando o critério de informação Akaike. Curvas de Kaplan-Meier e testes de *log-rank* foram realizados para as variáveis associadas à mortalidade em 90 dias. Razões de risco e IC95% foram utilizados para identificar as variáveis associadas à mortalidade em 30 e 90 dias. Todos os testes foram bilaterais, e a significância estatística adotada foi de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Características dos pacientes

Durante o período de estudo, foram identificados 80 episódios de PAVM em 62 pacientes em VMP, sendo que 13 desses pacientes apresentaram mais de 1 episódio de PAVM (2 episódios em 9 pacientes, 3 episódios em 3 pacientes e 4 episódios em 1 paciente). As características dos pacientes e a apresentação clínica da PAVM são descritas na Tabela 1. Houve uma ligeira predominância no sexo masculino, e 40 episódios (50%) ocorreram em pacientes com idade > 70 anos. Os principais motivos de internação hospitalar foram pneumonia adquirida na comunidade, em 20 pacientes (25,0%); acidente vascular cerebral, em 19 (23,7%); outras infecções que não PAVM, em 7 (8,7%); traumatismo cranioencefálico, em 7 (8,7%); e insuficiência cardíaca congestiva, em 5 (6,2%).

Em relação à VM, todos os pacientes foram submetidos à traqueostomia, e a mediana de dias em VM desde o início da PAVM foi de 56 (variação: 21-564 dias). Os patógenos foram identificados em 65 dos 80 episódios (81,2%), sendo que o *Pseudomonas aeruginosa*

representou quase metade dos isolados microbiológicos, enquanto *Staphylococcus aureus* não foi isolado. Houve apenas 1 episódio no qual dois isolados diferentes foram identificados (*P. aeruginosa* e *Providencia stuartii*). Os padrões de resistência a antibióticos são apresentados na Tabela 2. Os esquemas de antibioticoterapia empírica mais utilizados foram meropenem + colistina; meropenem + colistina + vancomicina; e piperacilina/tazobactam + colistina, em 23 (29%), 22 (27%) e 13 (16%) do número total de episódios de PAVM, respectivamente. Antibióticos beta-lactâmicos foram prescritos como terapia definitiva em 65 (81%) dos episódios (em associação com outros antibióticos em 28), da mesma forma que monoterapia com colistina em 11 e colistina em aerossol + antibióticos parenterais em 7 (todos os casos de infecção por *P. aeruginosa*).

Todos os pacientes, exceto 1, concluíram o acompanhamento de 30 dias na unidade. Esse paciente foi encaminhado a um hospital de cuidados intensivos de longa duração (HCILD) uma vez que a antibioticoterapia foi concluída. As taxas de mortalidade em 30 e 90 dias após o diagnóstico de PAVM foram de 30,0% e 63,7%, respectivamente.

Momento do início da PAVM

A Figura 1 apresenta a frequência de episódios de PAVM em relação à duração da VM em dias. Entre o 21º e o 50º dia de VM, ocorreram 36 dos 80 episódios de PAVM (45,0%). Até o 90º dia, já tinha havido 62 episódios de PAVM (77,5%).

Fatores associados às taxas de mortalidade em 30 e 90 dias

O modelo de regressão de Cox mostrou que a pontuação no SOFA e o uso de drogas vasoativas associaram-se à mortalidade em 30 dias, enquanto idade, pontuação no SOFA, uso de drogas vasoativas, e DPOC associaram-se à mortalidade em 90 dias (Tabela 3). Em uma análise *post hoc*, exploramos a interação entre $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ e a pontuação no SOFA e entre $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ e uso de drogas vasoativas por meio da adição de um termo de interação ao modelo. Nenhuma das interações foi significativa ($p = 0,15$ e $p = 0,09$, respectivamente). A Figura 2 apresenta as curvas de Kaplan-Meier para as variáveis associadas à mortalidade em 90 dias. Entre os pacientes que receberam drogas vasoativas, 22 (68%) apresentaram pontuação no SOFA > 5 e 10 (32%) apresentaram pontuação no SOFA ≤ 5 ($p < 0,001$).

DISCUSSÃO

Realizamos uma análise retrospectiva de pacientes com PAVM em VMP. Constatamos que idade, pontuação no SOFA, uso de drogas vasoativas e DPOC associaram-se a maior mortalidade. Até onde sabemos, este é o estudo com uma das maiores coortes de pacientes com PAVM em VMP e o primeiro a abordar preditores de mortalidade. A falta de informações sobre esse tema pode ser parcialmente devida à

Tabela 1. Características dos pacientes.^a

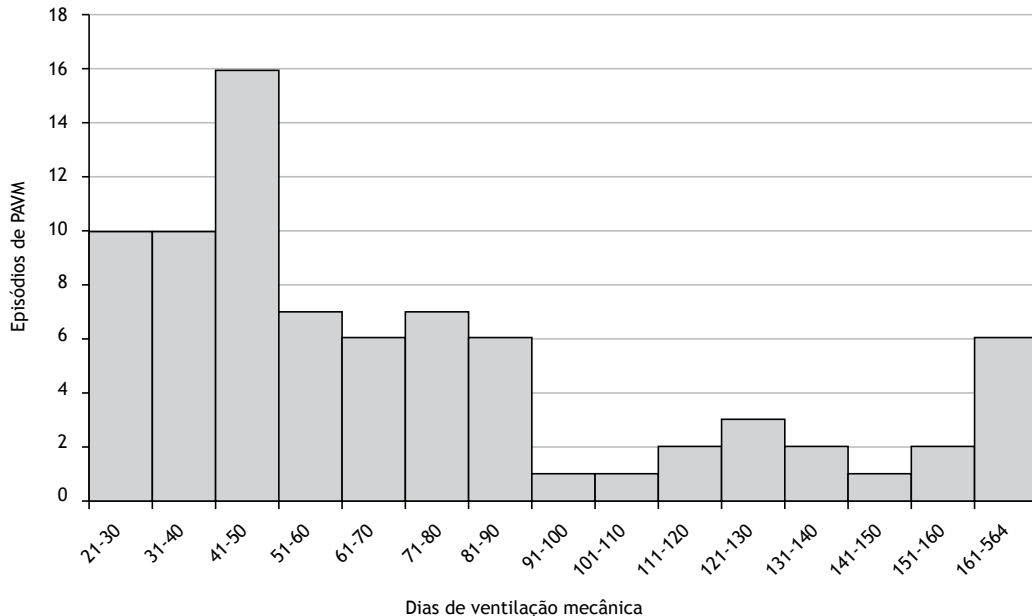
Características	Todos os pacientes (N = 80)			Grupos			p
	Sobreviventes em 30 dias (n = 56)	Não sobreviventes em 30 dias (n = 24)	p	Sobreviventes em 90 dias (n = 29)	Não sobreviventes em 90 dias (n = 51)	p	
Sexo masculino	52 (65)	15 (62)	0,95	20 (69)	32 (61)	0,75	
Idade	69,5 [58-80]	71,5 [65,0-80,5]	0,11	61 [38-80]	71 [63-80]	0,01	
Causa da internação							
Médica	60 (75)	41 (73)	0,4	25 (86)	35 (68)	0,11	
Cirúrgica	11 (14)	7 (13)		1 (3)	10 (20)		
Trauma	9 (11)	8 (14)		3 (10)	6 (12)		
Índice de comorbidade de Charlson	5 [2-6]	4,0 [2,0-6,0]	0,041	4 [2-5]	5 [3-6]	0,054	
Comorbidades							
Polineuropatia do doente crítico	73 (91)	52 (93)	0,42	28 (97)	45 (88)	0,41	
Lesões neurológicas	52 (65)	38 (68)	0,57	24 (83)	28 (55)	0,02	
Déficit neurológico focal	30 (37)	23 (41)	0,45	16 (55)	14 (27)	0,02	
Estado vegetativo persistente	11 (14)	6 (11)	0,39	5 (17)	6 (12)	0,51	
Alteração sensorial	10 (12)	6 (11)	0,71	2 (7)	8 (16)	0,31	
DPOC	24 (30)	13 (23)	0,079	2 (7)	22 (43)	< 0,001	
Insuficiência cardíaca congestiva	14 (17)	8 (14)	0,4	4 (14)	10 (20)	0,72	
Diabetes mellitus	13 (16)	7 (12)	0,29	3 (10)	10 (20)	0,36	
Doença maligna	10 (12)	9 (16)	0,27	5 (17)	5 (10)	0,48	
Insuficiência renal crônica	8 (10)	5 (9)	0,93	3 (10)	5 (10)	1	
Obesidade	7 (9)	2 (4)	0,024	1 (3)	6 (12)	0,25	
Imunossupressão	4 (5)	3 (5)	1	0 (0)	4 (8)	0,29	
Dias em VM desde o início da PAVM	56,0 [40,0-88,0]	54,0 [40,5-88,5]	0,49	64 [45-93]	49 [35-81]	0,23	
Dias de internação desde o início da PAVM	62,5 [43-97]	62,5 [43,0-96,0]	0,4	63 [43-103]	62 [43-94]	0,59	
Pontuação no SOFA	4 [3-7]	4 [3-5]	< 0,001	4 [3-5]	4 [3-8]	0,21	
Pacientes com pontuação no SOFA > 5	27 (34)	11 (20)	< 0,001	7 (24)	20 (39)	0,26	
Drogas vasoativas durante o episódio	32 (40)	15 (27)	< 0,001	8 (28)	24 (47)	0,14	
PaO ₂ /FIO ₂	242 [187-323]	270 [200-340]	0,004	310 [194-354]	223 [187-270]	0,01	
Pacientes com PaO ₂ /FIO ₂ < 200 ^b	20 (31)	10 (23)	0,08	5 (24)	15 (34)	0,58	
Pontuação na ECG	9 [7-10]	9,0 [7,5-10,0]	0,55	9 [8-10]	9 [6-11]	0,93	
Pacientes com pontuação na ECG ≤ 5	12 (15)	6 (10)	0,19	2 (7)	10 (20)	0,19	
Terapia sedativa	18 (22)	7 (12)	0,002	3 (10)	15 (29)	0,09	
Isolados microbiológicos							
<i>P. aeruginosa</i>	38 (47)	29 (52)	0,35	13 (45)	25 (49)	0,89	
Enterobacteriaceae	20 (25)	14 (25)	1	9 (31)	11 (22)	0,50	
CAB	6 (7)	2 (4)	0,062	1 (3)	5 (10)	0,41	
Outros	1 (1)	0 (0)	1	0 (0)	1 (2)	1	
Cultura negativa	15 (18)	11 (20)	7 (24)	8 (16)	7 (14)	0,53	
Antibioticoterapia empírica inadequada ^c	6 (9)	5 (11)	0,7	2 (9)	4 (9)	1	

VM: ventilação mecânica; PAVM: pneumonia associada à ventilação mecânica; ECG: Escala de Coma de Glasgow; e CAB: complexo *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*. ^aValores expressos em n (%). ^bn = 62. ^cAvaliada em indivíduos com isolados identificados (n = 65).

Tabela 2. Padrões de resistência a antibióticos dos patógenos isolados.^a

Patógenos	SAM	CTG	FEP	CIP	TMP/SMX	TZP	IPM	MEM	AMK	CST	TGC
<i>P. aeruginosa</i>	100	46	46	59	100	51	57	59	35	0	100
Enterobacteriaceae	86	38	33	76	71	33	24	24	5	76	72
CAB	100	100	100	100	100	100	100	100	33	0	17

SAM: ampicilina/sulbactam; CTG: cefalosporinas de terceira geração; FEP: cefepime; CIP: ciprofloxacina; TMP/SMX: trimetoprim/sulfametoxazol; TZP: piperacilina/tazobactam; IPM: imipenem; MEM: meropenem; AMK: amicacina; CST: colistina; TGC: tigeciclina; e CAB: complexo *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*. ^aValores expressos em %.

**Figura 1.** Número de episódios de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) por dias de ventilação mecânica. O último episódio de PAVM ocorreu no 564º dia de ventilação mecânica.**Tabela 3.** Modelo de regressão de Cox para as variáveis associadas à mortalidade em 30 e 90 dias.

Variáveis	Mortalidade em 30 dias, RR (IC95%)	P	Mortalidade em 90 dias, RR (IC95%)	p
Idade	1,02 (0,99-1,05)	0,13	1,03 (1,001-1,05)	0,003
Pontuação no SOFA	1,3 (1,12-1,52)	< 0,001	1,2 (1,07-1,34)	0,001
Drogas vasoativas	4,01 (1,24-12,95)	0,02	4,07 (1,93-8,55)	< 0,001
CAB	2,62 (0,8-8,57)	0,11	1,81 (0,55-5,31)	0,27
PaO ₂ /FiO ₂ < 200	1,73 (0,64-4,7)	0,28	1,2 (0,62-2,32)	0,59
DPOC	2,59 (0,93-7,18)	0,06	3,35 (1,71-6,6)	< 0,001

RR: razão de risco; e CAB: complexo *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*.

variedade de termos cunhados para o estudo dessa população e às diferentes definições desses termos ao longo do tempo. Decidimos utilizar VMP para a inclusão de indivíduos com PAVM, pois, em um estudo retrospectivo, é mais fácil identificar pacientes pela duração da VM, em conformidade com a definição da *National Association for Medical Direction of Respiratory Care*.⁽⁹⁾ Entretanto, utilizando a definição das *Chronically Critically Ill Population Payment Recommendations*,⁽⁷⁾ todos os nossos pacientes podem ser considerados pacientes com DCC.

Em nossa coorte, encontramos uma população idosa com significativa carga de comorbidades, causadas principalmente pelo comprometimento neurológico. Isso vai ao encontro dos achados de um estudo sobre

PAVM em um HCILD.⁽²⁴⁾ No estudo, 19 pacientes apresentaram 23 episódios de PAVM, sendo que 69% necessitaram de VM em decorrência de uma causa neurológica. O comprometimento neurológico provavelmente explica a dificuldade de desmame da VM e a necessidade de VMP.

Em relação aos isolados microbiológicos, todos os episódios de PAVM em nosso estudo foram causados por bacilos gram-negativos, sendo que quase metade deles era *P. aeruginosa*, corroborando achados de um estudo envolvendo indivíduos com PAVM em um HCILD,⁽²⁴⁾ relatos feitos ao *National Healthcare System Network*⁽²⁵⁾ e achados de um estudo sobre PAVM em pacientes traqueostomizados.⁽²⁶⁾ *P. aeruginosa* é uma das principais causas de PAVM em todo o mundo.^(27,28)

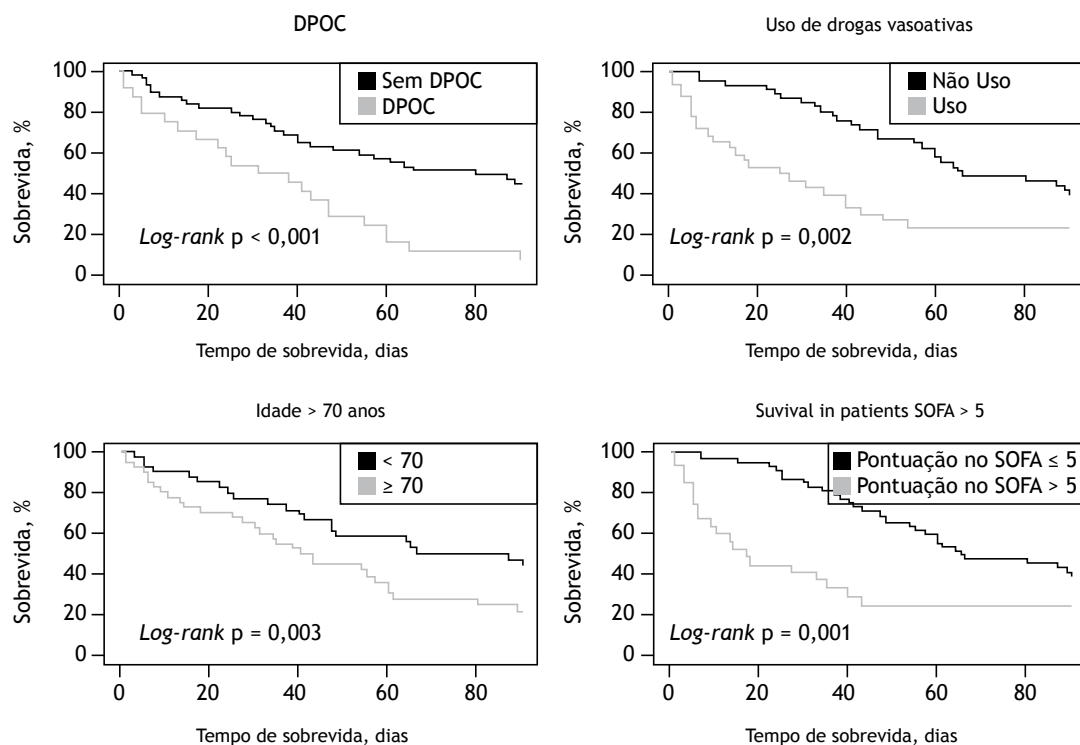


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para as variáveis associadas à mortalidade em 90 dias em pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica que estavam em ventilação mecânica prolongada. Idade e pontuação no SOFA foram dicotomizadas para a análise.

A colonização prévia das vias aéreas por *P. aeruginosa* é um fator crucial para o desenvolvimento de PAVM.⁽²⁹⁾ É possível que pacientes em VMP e submetidos à traqueostomia apresentem maiores taxas de colonização, explicando parcialmente essas observações. *S. aureus* não foi isolado em nossos pacientes, o que pode corroborar achados de um estudo que relatou uma menor proporção de PAVM causada por *S. aureus* na PAVM de início tardio do que na PAVM de início precoce.⁽³⁰⁾

A mediana de dias em VM antes do início da PAVM foi de 56, que é consideravelmente menor do que a relatada por Walkey et al.⁽²⁴⁾ — mediana = 166 dias (IIQ: 66-450). Diferentemente de um HCILD, nossa unidade recebe pacientes imediatamente após a fase aguda da doença crítica, o que explica o menor tempo entre a VM e o início da PAVM. A taxa de mortalidade em 30 dias foi de 30%. A mortalidade de pacientes com PAVM varia de 20% a 50%, com mortalidade atribuível de 13%.⁽³¹⁾ Entretanto, esses dados são provenientes de casos de PAVM durante a VM aguda. Poucos estudos abordaram a PAVM em pacientes em VMP. Em um pequeno estudo sobre PAVM em pacientes traqueostomizados, 3 de 12 faleceram,⁽²⁶⁾ mas são necessários estudos em maior escala para estabelecer a taxa de mortalidade nessa população. Além disso, a mortalidade de pacientes com DCC é consideravelmente alta: as taxas de mortalidade hospitalar variam de 17% a 31%, enquanto as taxas de mortalidade em 6 e 12 meses são de 49% e 68%, respectivamente.^(3,32,33) As infecções foram identificadas como um dos fatores

associados à mortalidade em pacientes com DCC.⁽³²⁾ Entretanto, a mortalidade atribuível à PAVM nessa população ainda não foi determinada.

Encontramos fatores associados à mortalidade em 30 e 90 dias em nossa população. Existem alguns escores para predição da mortalidade em pacientes com DCC, como o escore ProVent,⁽³⁴⁾ mas eles não são específicos para PAVM. À semelhança das predições baseadas no escore ProVent, constatamos que idade e uso de drogas vasoativas associaram-se a desfechos fatais. Embora o escore SOFA inclua o uso de drogas vasoativas como fator, foi levado em consideração o uso dessas drogas em qualquer dia do episódio de PAVM até o final da antibioticoterapia, e a pontuação no SOFA foi calculada utilizando os resultados das variáveis obtidos no momento mais próximo ao diagnóstico de PAVM. Observamos que quase dois terços dos pacientes que receberam drogas vasoativas apresentaram maior pontuação no SOFA, então a colinearidade não pode ser totalmente descartada. Entretanto, o efeito das drogas vasoativas sobre a mortalidade foi maior do que o predito baseado no escore SOFA, e alguns pacientes que receberam drogas vasoativas apresentaram menor pontuação no SOFA. Portanto, a exata influência de cada variável ainda não foi determinada.

O escore SOFA é uma ferramenta útil para predição de mortalidade em pacientes críticos. Embora essa ferramenta seja utilizada de diferentes maneiras (diferenças entre pontuações obtidas no SOFA em dias diferentes, a maior pontuação, a média da pontuação,

etc.), a pontuação inicial no SOFA tem valor comprovado na predição da mortalidade em UTI.⁽¹⁹⁾ Em pacientes com PAVM, o escore SOFA também foi validado como fator prognóstico,^(35,36) embora os estudos tenham sido realizados em UTIs de cuidados agudos. Tseng et al.⁽³⁵⁾ incluíram 163 pacientes com PAVM; entretanto, apenas 42 (26%) deles foram traqueostomizados, e não foi realizada análise de subgrupo, o que dificulta a extrapolação de seus resultados para a população com DCC.

A relação entre DPOC e PAVM foi estudada até certo ponto; ambas as condições interagem em diversos níveis: pacientes com DPOC em VM têm maior risco de PAVM. A DPOC é um fator independente associado a maior mortalidade, maior duração da VM, maior tempo de permanência na UTI e maiores taxas de infecção por *P. aeruginosa* em pacientes com PAVM.⁽³⁷⁻⁴⁰⁾ Nossos resultados vão ao encontro dos resultados desses estudos com pacientes em VM aguda.⁽³⁷⁻⁴⁰⁾ Entretanto, não encontramos nenhuma associação entre DPOC e mortalidade em 30 dias, mesmo tendo havido uma tendência nesse sentido ($p = 0,06$). Isso pode ser devido ao pequeno número de pacientes em nosso estudo, mas também pode refletir um efeito maior da DPOC sobre a mortalidade em 90 dias. É provável que quanto maior o tempo de acompanhamento do paciente desde o início da PAVM, maior será o efeito das condições crônicas sobre a mortalidade. Considerações semelhantes podem ser feitas em relação à idade. Em pacientes com DCC e alta carga de comorbidades, condições crônicas e idade pesam de forma mais consistente nos desfechos de longo prazo, coincidindo com a mortalidade geral. Talvez um desfecho mais curto, como mortalidade em 30 dias, seja mais adequado para essa população para definir a mortalidade atribuível das infecções nosocomiais. São necessários estudos prospectivos comparativos para lançar luz sobre essa questão.

O presente estudo possui várias limitações. Em primeiro lugar, é um estudo realizado em um único centro. Os cenários de atendimento a pacientes em VMP podem diferir entre os centros e apresentar populações heterogêneas. De fato, nossos resultados podem não ser generalizáveis para pacientes em HCILD, pois vários

desses pacientes podem não apresentar complicações ou características semelhantes às de pacientes com DCC. Em segundo lugar, a natureza retrospectiva do estudo pode causar vieses inerentes a esse tipo de desenho. Algumas variáveis e fatores de confusão podem não ter sido levados em consideração em virtude da dificuldade de incluí-los em um estudo retrospectivo. Embora tenhamos tentado controlar para fatores de confusão utilizando análise de regressão de Cox, não podemos descartar totalmente que outras variáveis não incluídas na análise, como o momento do início da antibioticoterapia ou a presença de coinfeções, possam ter afetado nossos resultados. Em terceiro lugar, a definição utilizada para PAVM pode ter levado à inclusão de alguns pacientes com traqueobronquite associada à VM, o que é uma limitação inerente à definição. Em quarto lugar, a amostra pode ser considerada relativamente pequena; portanto, a validade externa pode ter sido comprometida e os resultados podem não ser totalmente generalizáveis para alguns dos achados. Isso destaca a necessidade de estudos multicêntricos que abordem os aspectos particulares de pacientes com PAVM em VMP.

Em conclusão, encontramos uma alta carga de comorbidades em nossa amostra, em sua maior parte relacionadas a condições neurológicas, bem como taxas de mortalidade consideravelmente altas em 30 e 90 dias. Identificamos fatores associados a desfechos fatais, os quais podem ajudar a identificar pacientes que podem se beneficiar da antibioticoterapia adequada precoce e também a determinar prognósticos. Esses achados devem ser validados por estudos com amostras maiores de pacientes.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

SN: desenho do estudo, coleta de dados, pesquisa bibliográfica, análise de dados, redação do manuscrito e aprovação da versão final. GR: desenho do estudo, coleta de dados, pesquisa bibliográfica, redação do manuscrito e aprovação da versão final. MSZ e ME: desenho do estudo, redação do manuscrito e aprovação da versão final. MTV: desenho do estudo, redação do manuscrito, revisão final e aprovação da versão final.

REFERÊNCIAS

- Zimmerman JE, Kramer AA, Knaus WA. Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Crit Care*. 2013;17(2):R81. <https://doi.org/10.1186/cc12695>
- Moran JL, Bristow P, Solomon PJ, George C, Hart GK; Australian and New Zealand Intensive Care Society Database Management Committee (ADMC). Mortality and length-of-stay outcomes, 1993-2003, in the binational Australian and New Zealand intensive care adult patient database. *Crit Care Med*. 2008;36(1):46-61. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000295313.08084.58>
- Kahn JM, Le T, Angus DC, Cox CE, Hough CL, White DB, et al. The epidemiology of chronic critical illness in the United States*. *Crit Care Med*. 2015;43(2):282-287. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000710>
- Marchioni A, Tonelli R, Sdanganelli A, Gozzi F, Musarò L, Fantini R, et al. Prevalence and development of chronic critical illness in acute patients admitted to a respiratory intensive care setting. *Pulmonology*. 2020;26(3):151-158. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2019.09.006>
- Loss SH, Nunes DSL, Franzosi OS, Salazar GS, Teixeira C, Vieira SRR. Chronic critical illness: are we saving patients or creating victims?. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(1):87-95. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20170013>
- Marchioni A, Fantini R, Antenora F, Clini E, Fabbri L. Chronic critical illness: the price of survival. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(12):1341-1349. <https://doi.org/10.1111/eci.12547>
- Flood S. Chronically Critically Ill Population Payment Recommendations (CCIP-PR). U.S. Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS.gov) Baltimore: CMS 2014. Available from: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewjubic9qPwAhX3qJUCHTA9C0cQFjABegQlAxAD&url=https%3A%2F%2Finnovation.cms.gov%2Ffiles>

- %2Freports%2Fchronicallycriticallyillpopulation-report.pdf&usg=AOvVaw2xAcumhDBCWkMZYxyd8kwg
8. Ambrosino N, Vitacca M. The patient needing prolonged mechanical ventilation: a narrative review. *Multidiscip Respir Med.* 2018;13:6. <https://doi.org/10.1186/s40248-018-0118-7>
 9. MacIntyre NR, Epstein SK, Carson S, Scheinhorn D, Christopher K, Muldoon S, et al. Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: report of a NAMDRC consensus conference. *Chest.* 2005;128(6):3937-3954. <https://doi.org/10.1378/chest.128.6.3937>
 10. Lone NI, Walsh TS. Prolonged mechanical ventilation in critically ill patients: epidemiology, outcomes and modelling the potential cost consequences of establishing a regional weaning unit. *Crit Care.* 2011;15(2):R102. <https://doi.org/10.1186/cc10117>
 11. Loss SH, de Oliveira RP, Maccari JG, Savi A, Boniatti MM, Hetzel MP, et al. The reality of patients requiring prolonged mechanical ventilation: a multicenter study. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2015;27(1):26-35. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20150006>
 12. Scheinhorn DJ, Hassenpflug MS, Votto JJ, Chao DC, Epstein SK, Doig GS, et al. Post-ICU mechanical ventilation at 23 long-term care hospitals: a multicenter outcomes study. *Chest.* 2007;131(1):85-93. <https://doi.org/10.1378/chest.06-1081>
 13. Kalb TH, Lorin S. Infection in the chronically critically ill: unique risk profile in a newly defined population. *Crit Care Clin.* 2002;18(3):529-552. [https://doi.org/10.1016/S0749-0704\(02\)00009-X](https://doi.org/10.1016/S0749-0704(02)00009-X)
 14. Wang Y, Eldridge N, Metersky ML, Verzier NR, Meehan TP, Pandolfi MM, et al. National trends in patient safety for four common conditions, 2005-2011. *N Engl J Med.* 2014;370(4):341-351. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1300991>
 15. Kailil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society [published correction appears in *Clin Infect Dis.* 2017 May 1;64(9):1298] [published correction appears in *Clin Infect Dis.* 2017 Oct 15;65(8):1435] [published correction appears in *Clin Infect Dis.* 2017 Nov 29;65(12):2161]. *Clin Infect Dis.* 2016;63(5):e61-e111. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw353>
 16. Rumbak MJ. Pneumonia in patients who require prolonged mechanical ventilation. *Microbes Infect.* 2005;7(2):275-278. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2004.12.002>
 17. Ahmed QA, Niederman MS. Respiratory infection in the chronically critically ill patient. Ventilator-associated pneumonia and tracheobronchitis. *Clin Chest Med.* 2001;22(1):71-85. [https://doi.org/10.1016/S0272-5231\(05\)70026-5](https://doi.org/10.1016/S0272-5231(05)70026-5)
 18. Kobayashi H, Uchino S, Takinami M, Uezono S. The Impact of Ventilator-Associated Events in Critically Ill Subjects With Prolonged Mechanical Ventilation. *Respir Care.* 2017;62(11):1379-1386. <https://doi.org/10.4187/respcare.05073>
 19. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001;286(14):1754-1758. <https://doi.org/10.1001/jama.286.14.1754>
 20. Argentina. Ministerio de Salud. Programa Nacional de Epidemiología y Control de Infecciones Hospitalarias (VIHDA) [homepage on the Internet: Buenos Aires: VIHDA; c2014 [cited 2020 Sep 1]. Manual de Vigilancia de Infecciones Hospitalarias de Argentina, Versión Enero 2014. [Adobe Acrobat document, 211p.]. Available from: http://vihda.gov.ar/sitio%20vihdai/archivospublicaciones/vihda/Manual_de_VIGILANCIA-2014.pdf
 21. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-710. <https://doi.org/10.1007/BF01709751>
 22. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994;47(11):1245-1251. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(94\)90129-5](https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)90129-5)
 23. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 30th ed. CLSI supplement m100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020.
 24. Walkey AJ, Reardon CC, Sulis CA, Nace RN, Joyce-Brady M. Epidemiology of ventilator-associated pneumonia in a long-term acute care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30(4):319-324. <https://doi.org/10.1086/596103>
 25. Chitnis AS, Edwards JR, Ricks PM, Sievert DM, Fridkin SK, Gould CV. Device-associated infection rates, device utilization, and antimicrobial resistance in long-term acute care hospitals reporting to the National Healthcare Safety Network, 2010. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(10):993-1000. <https://doi.org/10.1086/667745>
 26. Magdić Turković T, Obraz M, Zlatić Glogoški M, Juranić I, Budulica B, Kovačić J. Incidence, Etiology and Outcome of Ventilator-Associated Pneumonia in Patients with Percutaneous Tracheotomy. *Acta Clin Croat.* 2017;56(1):99-109. <https://doi.org/10.20471/acc.2017.56.01.15>
 27. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(11):1999-2006. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2703-z>
 28. Barbier F, Andremont A, Wolff M, Bouadma L. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management. *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19(3):216-228. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e32835f27be>
 29. Kollef MH, Chastre J, Fagon JY, François B, Niederman MS, Rello J, et al. Global prospective epidemiologic and surveillance study of ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Crit Care Med.* 2014;42(10):2178-2187. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000510>
 30. Restrepo MI, Peterson J, Fernandez JF, Qin Z, Fisher AC, Nicholson SC. Comparison of the bacterial etiology of early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia in subjects enrolled in 2 large clinical studies. *Respir Care.* 2013;58(7):1220-1225. <https://doi.org/10.4187/respcare.02173>
 31. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, Bergmans DC, Camus C, Bauer TT, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(8):665-671. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70081-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70081-1)
 32. Lai CC, Shieh JM, Chiang SR, Chiang KH, Weng SF, Ho CH, et al. The outcomes and prognostic factors of patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Sci Rep.* 2016;6:28034. <https://doi.org/10.1038/srep28034>
 33. Lu HM, Chen L, Wang JD, Hung MC, Lin MS, Yan YH, et al. Outcomes of prolonged mechanic ventilation: a discrimination model based on longitudinal health insurance and death certificate data. *BMC Health Serv Res.* 2012;12:100. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-12-100>
 34. Carson SS, Kahn JM, Hough CL, Seeley EJ, White DB, Douglas IS, et al. A multicenter mortality prediction model for patients receiving prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2012;40(4):1171-1176. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e328182387d43>
 35. Tseng CC, Liu SF, Wang CC, Tu ML, Chung YH, Lin MC, et al. Impact of clinical severity index, infective pathogens, and initial empiric antibiotic use on hospital mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Infect Control.* 2012;40(7):648-652. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2011.08.017>
 36. da Silveira F, Nedel WL, Cassol R, Pereira JR, Deutschendorf C, Lisboa T. Acinetobacter etiology respiratory tract infections associated with mechanical ventilation: what impacts on the prognosis? A retrospective cohort study. *J Crit Care.* 2019;49:124-128. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.10.034>
 37. Koulenti D, Parisella FR, Xu E, Lipman J, Rello J. The relationship between ventilator-associated pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease: what is the current evidence? [published correction appears in *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019 Feb 28;]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(4):637-647. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03486-2>
 38. Koulenti D, Blot S, Dulhuthy JM, Papazian L, Martin-Loeches I, Dimopoulos G, et al. COPD patients with ventilator-associated pneumonia: implications for management. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(12):2403-2411. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2495-6>
 39. Rouzé A, Cottreau A, Nseir S. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk for ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care.* 2014;20(5):525-531. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000123>
 40. Makris D, Desrousseaux B, Zakyntinos E, Durocher A, Nseir S. The impact of COPD on ICU mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. *Respir Med.* 2011;105(7):1022-1029. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.03.001>