

ARTIGO ORIGINAL

APACHE II como indicador de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM)

Apache II as an indicator of ventilator-associated pneumonia (VAP)

Kelser de Souza Kock,¹ Luis Claudio Hobus,¹ Felipe Guadagnin,¹ Rosemeri Maurici,² Marcos de Oliveira Machado.¹

¹Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), Tubarão, SC, Brasil.

²Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil.

Recebido em: 13/06/2014

Aceito em: 26/09/2014

kelserkock@yahoo.com.br

RESUMO

Justificativa e Objetivos: Estratégias para estratificação de risco em patologias graves são extremamente importantes. O objetivo deste estudo foi analisar a acurácia do APACHE II como indicador para a Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica (PAVM) dos pacientes da UTI do Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC), Tubarão, Santa Catarina. **Métodos:** Foi realizado um estudo de coorte prospectivo com 120 pacientes internados entre março e agosto de 2013, sendo realizado o APACHE II nas primeiras 24 horas de ventilação mecânica (VM). Os pacientes foram acompanhados até os seguintes desfechos: alta ou óbito. Também foi analisada a causa da admissão na UTI, a idade, o gênero, os dias de VM, os dias de UTI e o desfecho. **Resultados:** A incidência da PAVM foi de 31,8% (38/120). O risco para o desenvolvimento de PAVM foi maior entre aqueles pacientes com APACHE II acima da média (RR = 1,62; IC 95% 1,03-2,55) e do sexo masculino (RR = 1,56; IC 95 % 1,18-2,08). O tempo de VM (dias) acima da média 18,4 ± 14,9 (p=0,001), tempo de UTI (dias) acima da média 20,4 ± 15,3 (p=0,003) apresentaram relação no desenvolvimento da PAVM. A acurácia do APACHE II na predição da PAVM demonstrou área de 0,616 (IC 95% de 0,515 – 0,718) com p = 0,041. O escore de 23 pontos no APACHE II apontou uma sensibilidade de 84% e especificidade de 33%. Em relação ao óbito, duas variáveis apresentaram risco relativo, idade acima da média (RR = 2,08; IC 95% = 1,34-3,23) e tempo de UTI acima da média (RR = 2,05; IC 95 % = 1,28-3,28). **Conclusão:** O escore APACHE II maior ou igual a 23 pontos pode ser um indicador de risco para a PAVM.

DESCRITORES

Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica; Unidades de Terapia Intensiva; APACHE; Prognóstico.

ABSTRACT

Background and Objectives: strategies for risk stratification in severe pathologies are extremely important. The aim of this study was to analyze the accuracy of the APACHE II score as an indicator of Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) in ICU patients admitted at Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC) in Tubarão/SC. **Methods:** A prospective cohort study was carried out with 120 patients admitted between March and August 2013, and APACHE II was applied within the first 24 hours of mechanical ventilation (MV). Patients were followed until the following outcomes: hospital discharge or death. The cause of ICU admission, age, gender, days of mechanical ventilation, length of ICU stay and outcome were also analyzed. **Results:** The incidence of VAP was 31.8% (38/120). The risk for VAP development was higher among patients with APACHE II above average (RR = 1.62; 95%CI: 1.03-2.55) and in males (RR = 1.56; 95%CI: 1.18-2.08). The duration of mechanical ventilation (days) above average, 18.4± 14.9 (p=0.001), ICU stay (days) above average, 20.4± 15.3 (p=0.003) showed to be associated with the development of VAP. The accuracy of APACHE II in predicting VAP score >23, showed a sensitivity of 84% and specificity of 33%. Regarding death, two variables showed relative risk, age older than average (RR=2.08; 95% CI =1.34 to 3.23) and ICU stay above average (RR=2.05; 95% CI =1.28 to 3.28%). **Conclusion:** An APACHE II score ≥ 23 might indicate the risk for VAP.

KEYWORDS

Pneumonia Ventilator-Associated; Intensive Care Units; APACHE; Prognosis.

INTRODUÇÃO

A Pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) é definida como infecção pulmonar que ocorre após 48 horas de intubação endotraqueal seguida de instituição de ventilação mecânica invasiva, como também, após 48 horas após a extubação. Tem como causas principais a aspiração de secreção da orofaringe, do condensado formado no circuito do respirador, ou do conteúdo gástrico colonizado por bactérias patogênicas.¹⁻⁸

Segundo os dados do *National Nosocomial Infection Surveillance* (NNIS) do *Center of Disease Control and Prevention* (CDC), a PAVM representa a causa mais comum de infecção hospitalar em UTI e a segunda infecção nosocomial mais frequente, chegando a 28,9% de acordo com estudo multicêntrico brasileiro. A pneumonia nosocomial é responsável por mais de 25% de todas as infecções, correspondendo a mais de 50% das prescrições de antibióticos, sendo que as PAVM ocorrem em 9-27% de todos os pacientes entubados, 90% das pneumonias ocorrem durante a ventilação mecânica, e as taxas de mortalidade podem variar entre 20% e 70%. A PAVM também parece incidir mais frequentemente em pacientes acometidos pela síndrome da angústia respiratória aguda (SARA).^{2,5,9-15}

PAVM representa um grande desafio diagnóstico e terapêutico em função da ausência de um padrão ouro bem definido para seu diagnóstico, e do uso inadequado de antimicrobianos. São necessários vários parâmetros (clínicos, laboratoriais e de imagem) para confirmar a presença dessa patologia. De forma complementar, também podem ser utilizados critérios microbiológicos para auxílio diagnóstico. A suspeita clínica da presença de PAVM ocorre em função do aparecimento de um novo infiltrado pulmonar, ou à progressão de um infiltrado prévio na radiografia de tórax, associado à presença de sinais clínicos e alterações laboratoriais, como febre, leucocitose, leucopenia e secreção purulenta. Quando são utilizados três critérios, dos acima citados, juntamente ao critério radiológico, ocorre sensibilidade menor que 50% para o diagnóstico da PAVM a utilização de somente um destes critérios gera uma diminuição da especificidade para menos que 35%. Os sinais radiológicos levam a 20 a 25% de resultados falso-positivos e 30 a 35% de falso-negativos, devido a possibilidades de outras patologias causarem alterações semelhantes.^{1,2,5,11,16,17}

Um dos indicadores prognósticos mais utilizados em UTI é o *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* II (APACHE II) que estabelece a gravidade e risco de morte em pacientes hospitalizados. O conjunto de modelos APACHE tem sido atualizado desde finais dos anos 70. No Brasil, o uso do APACHE II é preconizado. Este método é um escore de pontos baseado na medida, nas primeiras 24 horas, de 12 parâmetros fisiológicos, idade e estado de saúde prévio, com objetivo de quantificar a severidade do quadro. A pontuação varia de 0 a 71, quanto maior o escore, maior a relação com o risco de morte do paciente, servindo como sinal de alerta para o início de tratamento e para a avaliação de eficácia do mesmo.¹⁸

Neste contexto, este trabalho visa avaliar a pontuação do APACHE II como forma de rastreio para a PAVM, estabelecendo uma relação entre o aparecimento dessa

complicação em unidade de terapia intensiva com a pontuação aferida no índice prognóstico.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo de corte prospectivo na UTI composta por 30 leitos, do Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC), localizado em Tubarão, Santa Catarina. Foram selecionados consecutivamente indivíduos hospitalizados entre março e agosto de 2013, que necessitaram de suporte ventilatório invasivo.

Para o cálculo amostral, foi considerada uma proporção de desfechos desfavoráveis entre os expostos de 20% e entre os não-expostos de 5%, com nível de significância de 5%, poder do teste de 80%, e um teste de hipótese monocaudal. O grupo de expostos (GE) foi definido pelos indivíduos com diagnóstico de PAVM e o grupo de não-expostos (GNE) foi composto por indivíduos sem diagnóstico de PAVM. Dentro desta perspectiva, a amostra resultante foi de 118 indivíduos.

Foram excluídos os pacientes que foram hospitalizados na UTI por cirurgia cardíaca, aqueles que desenvolveram pneumonia, aqueles que tiveram óbito, foram extubados até 48 horas do início da ventilação mecânica, ou quando a causa da intubação orotraqueal foi infecção respiratória. Também foram excluídos aqueles pacientes que foram transferidos para outra UTI.

Na coleta de dados foi avaliada a gravidade do paciente nas primeiras 24 horas de ventilação mecânica invasiva através do APACHE II. Os pacientes foram acompanhados até os seguintes desfechos: alta ou óbito, contabilizado o tempo de ventilação mecânica e tempo de internação até o surgimento de pelo menos uma dessas ocorrências.

A PAVM foi diagnosticada pelo aparecimento de infiltrado pulmonar novo ou progressivo à radiografia do tórax, associado à presença de sinais e alterações laboratoriais, tais como: febre (>38 °C), leucocitose (>10.000/mm³) ou leucopenia (<4.000/mm³), e secreção traqueal purulenta.²

A definição da PAVM precoce foi realizada quando a mesma fosse diagnosticada até o quinto dia. A PAVM tardia foi considerada quando o diagnóstico ocorreu após o sexto dia.

Os dados foram armazenados em um banco de dados criado com o auxílio do *software* Excell®, o qual foi exportado para o *software* SPSS 20.0® onde foram realizadas as análises estatísticas. Os dados foram demonstrados por meio de números absolutos e percentuais, medidas de tendência central e dispersão. O ponto de corte para análise dicotômica foi definido como a média dos resultados obtidos.

A análise dos dados numéricos foi realizada primariamente pelo teste de normalidade *Kolmogorov-Smirnov*. Os resultados com distribuição normal foram comparados pelo teste t de *student* e os não-normais pelo teste de *Mann-Whitney*. Para os dados categóricos e os dados numéricos dicotomizados pela média foi utilizado o teste de qui-quadrado. Para as variáveis com associação estatística foi calculado o risco relativo. O intervalo de confiança foi de 95%, com nível de significância estatística de 5%. Para analisar a acurácia do

APACHE II em prever a PAVM, foi realizada a curva ROC.

Este trabalho foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Universidade do Sul de Santa Catarina (Unisul), e aprovado sob o número 12.460.4.08.III.

RESULTADOS

Entre 03 de março de 2013 a 25 de agosto de 2013 foram acompanhados consecutivamente 184 indivíduos hospitalizados na UTI. Foram excluídos 64 indivíduos que não preencheram os critérios para participação da pesquisa. Destes, 49 foram internados na UTI por pneumonia, 3 foram transferidos para outra UTI e 12 não completaram 48 horas de ventilação mecânica.

Dos 120 indivíduos estudados 69 (57,5%) eram do sexo masculino. A média de idade dos participantes foi de $58,5 \pm 19,4$ anos, com mínimo de 15 anos e máximo de 91 anos. Os diagnósticos de internação, estratificado por sistemas pelo CID 10, foram principalmente doenças do aparelho circulatório e respiratório (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição dos participantes segundo diagnóstico de internação.

CID 10	N	%
Doenças do aparelho circulatório	43	(35,8)
Doenças do aparelho respiratório	15	(12,5)
Lesões, envenenamentos e outras consequências de causas externas	14	(11,7)
Doenças do aparelho digestivo	8	(6,7)
Sinais e sintomas não classificados	8	(6,7)
Doenças do aparelho geniturinário	7	(5,8)
Neoplasias	4	(3,3)
Doenças do sistema nervoso	4	(3,3)
Doenças infecciosas e parasitárias	3	(2,5)
Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas	3	(2,5)
Outros	11	(9,2)
Total	120	(100)

A classificação avaliada pelo APACHE II foi de 27,4 ($\pm 6,7$) pontos, com mínimo de 8 e máximo de 47 pontos. O tempo médio de internação na UTI foi de 15,2 ($\pm 11,1$) dias, com mínimo de 3 e máximo de 83 dias. Em relação à utilização da ventilação mecânica, o tempo médio foi de 13,1 ($\pm 10,6$) dias, com mínimo de 3 e máximo de 81 dias. A comparação destas variáveis em relação à PAVM estão descritas na tabela 2.

Tabela 2. Comparação da PAVM entre APACHE II, idade, permanência em VM e UTI.

CID 10	Amostra (n=120)	Sim (n=38)	Não (n=82)	p
APACHE II#	27,4 \pm 6,7	29,2 \pm 5,6	26,5 \pm 7,1	0,026
Idade (anos)	58,5 \pm 19,4	57,1 \pm 19,1	59,2 \pm 19,6	0,565
Tempo de VM (dias)	13,1 \pm 10,6	18,4 \pm 14,9	10,7 \pm 6,8	0,001
Tempo de UTI (dias)	15,2 \pm 11,1	20,4 \pm 15,3	12,8 \pm 7,6	0,003

Teste U de Mann-Whitney; # Teste t de student; VM=Ventilação Mecânica; UTI=Unidade de Terapia Intensiva; APACHE=Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

Em se tratando do surgimento da PAVM, foram classificados 38 indivíduos que preencheram os critérios diagnósticos, perfazendo uma taxa de incidência de 31,8%. A densidade de infecção foi de 24 por 1000 dias. Com relação à precocidade da PAVM, 19 (50%) foram definidas como precoce e 19 (50%) como tardia. Um total de 62 (51,7%) indivíduos tiveram óbito.

A Tabela 3 apresenta a comparação das variáveis categorizadas com a PAVM.

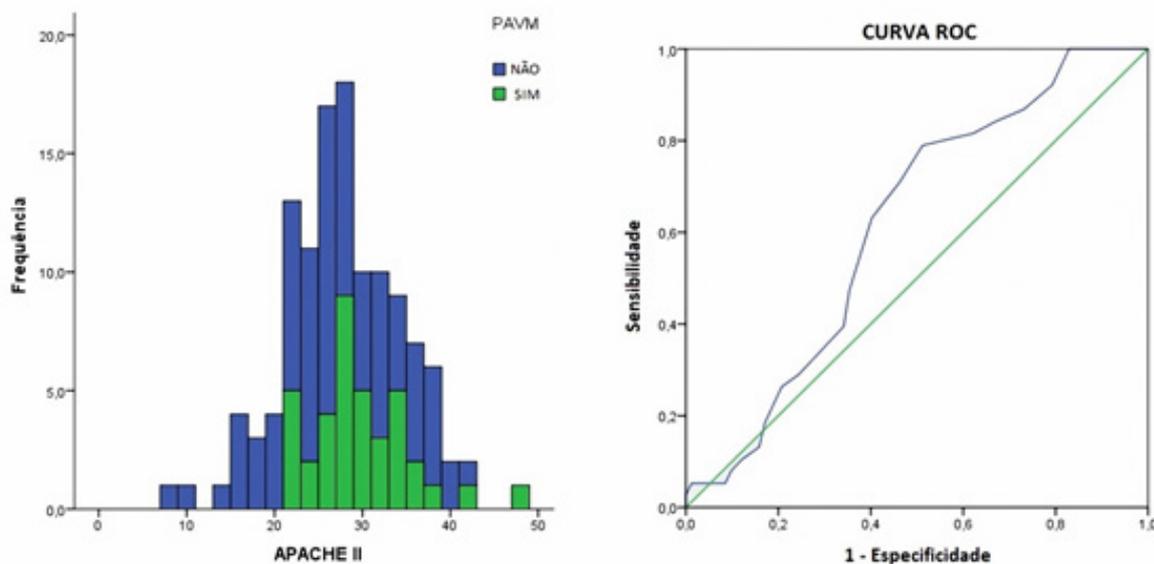
Tabela 3. Comparação da PAVM e entre variáveis dicotomizadas: APACHE II, idade, gênero, tempo de VM, tempo de UTI e desfecho.

	PAVM		p
	Sim n (%)	Não n (%)	
APACHE II			
Abaixo da média	14 (11,7)	49 (40,8)	0,016
Acima ou igual a média	24 (20,0)	33 (27,5)	
Idade			
Abaixo da média	18 (15,0)	35 (29,2)	0,388
Acima ou igual a média	20 (16,7)	47 (39,1)	
Gênero			
Masculino	29 (24,2)	40 (33,3)	0,004
Feminino	9 (7,5)	42 (35,0)	
Tempo de VM			
Abaixo da média	16 (13,3)	49 (40,9)	0,054
Acima ou igual a média	22 (18,3)	33 (27,5)	
Tempo de UTI			
Abaixo da média	12 (10,0)	39 (32,5)	0,073
Acima ou igual a média	26 (21,7)	43 (35,8)	
Desfecho			
Alta	17 (14,1)	41 (34,2)	0,367
Óbito	21 (17,5)	41 (34,2)	

O risco para o desenvolvimento de PAVM foi maior entre aqueles pacientes com APACHE II acima da média (RR = 1,62; IC 95% 1,03-2,55) e do sexo masculino (RR = 1,56; IC 95% 1,18-2,08).

A acurácia do APACHE II para a predição de PAVM avaliada pela curva ROC evidenciou uma área de 0,616 (IC 95% de 0,515 – 0,718; p = 0,041) (Gráfico 1) para uma pontuação de 23 no APACHE II, a sensibilidade foi de 84% e a especificidade de 33%.

No desfecho, houve diferença estatística (p<0,001) na comparação da idade entre o grupo que foi à óbito (65,4 \pm 16,1 anos) e o grupo que teve alta (51,1 \pm 19,9 anos) e, ao comparar o tempo de internação em UTI



ROC (receiveroperatorcharacteristic)
APACHE= Acute Physiology and Cronic Health Evaluation

Gráfico 1. Histograma demonstrando pontuação no APACHE II e estratificação de pacientes com e sem PAVM. Curva ROC entre APACHE II e PAVM.

($p < 0,001$), foi demonstrado menor permanência nos indivíduos que foram à óbito ($12,4 \pm 8,9$ dias), em contraste com o grupo que teve alta ($18,3 \pm 12,5$ dias).

Na comparação das variáveis dicotomizadas, foi observada associação estatística ($p < 0,001$) também nos mesmos dados, o óbito este relacionado entre idade e tempo de internação em UTI. Dessa forma, o risco para o óbito foi maior entre os pacientes com idade acima da média (RR = 2,08; IC 95% 1,34-3,23) e tempo de UTI abaixo da média (RR = 2,05; IC 95% 1,28-3,28).

DISCUSSÃO

Os dados obtidos que demonstraram associação significativa para o desenvolvimento de PAVM foram: gênero masculino, tempo de UTI acima da média, tempo de VM acima da média e a pontuação no APACHE II acima da média. Relacionados ao óbito, foram associados à idade acima da média e tempo de UTI abaixo da média.

As principais causas de internação na UTI da unidade hospitalar avaliada durante o período analisado foram doenças do aparelho circulatório e doenças do aparelho respiratório. Este resultado foi diferente de outros autores que tiveram múltiplas injúrias (21%) e doenças neurológicas (12%) como a principal patologia na admissão na UTI.^{19,20} Esse resultado demonstra que cada unidade hospitalar tem suas particularidades, provavelmente associadas às características da população atendida.²¹

A gravidade dos pacientes avaliados, classificada pelo APACHE II, foi considerada relativamente alta, quando comparada a outros trabalhos. Na pesquisa de Hannah *et al.* foram analisadas características clínico-epidemiológicas de mais 170 mil pacientes hospitalizados em 160 UTI's na Inglaterra e 137 UTI's nos Estados

Unidos. Nos Estados Unidos, o APACHE II médio foi de $15,3 \pm 8$, e para os indivíduos ventilados mecanicamente foi de $20,1 \pm 8,9$. Na Inglaterra, esses valores foram significativamente maiores, atingindo $20,5 \pm 8,5$, e para os indivíduos submetidos à respiração artificial foram de $22,3 \pm 8,2$.²²

A incidência de PAVM encontrada neste trabalho foi de 31,8% e a densidade de infecção foi de 24 por 1000 dias. Huang *et al.* em um estudo retrospectivo com 838 pacientes verificou o diagnóstico de PAVM em 42 pacientes (5%).²³ Apostolopoulou *et al.* evidenciaram que 32% dos indivíduos em ventilação mecânica evoluíram para PAVM, tendo uma incidência semelhante a este estudo.²⁴ De maneira geral, a incidência da PAVM é muito variável, dependendo dos protocolos de prevenção e métodos diagnósticos. De acordo com a revisão de Joseph *et al.*, esta taxa de infecção pode variar de 6 a 52%.⁴ A densidade de infecção da PAVM descrita na revisão sistemática de Arabi *et al.*, pode variar de 10 por 1000 dias de ventilação como na Tailândia e Colômbia, até valores de 41,7 por 1000 dias de ventilação em uma UTI oncológica no Brasil.²⁵ Nos estudos supracitados não houve relação entre a patologia e o gênero desses pacientes, diferentemente do que consta nas Diretrizes Brasileiras de Pneumologia e Tisiologia, onde o sexo masculino aparece como fator de risco para desenvolvimento desta patologia, assim como foi evidenciado no presente estudo.²

Foi evidenciado que o tempo de internação em UTI esteve ligado ao desenvolvimento da PAVM. Semelhante ao presente estudo, Carrilho *et al.*, acompanharam 462 pacientes que necessitaram de ventilação mecânica e evidenciaram que o tempo de VM estava relacionado ao surgimento da PAVM, com tempo mediano de uso de VM 4 vezes maior para o grupo que desenvolveu esta infecção.²⁶

Gursel *et al.* realizaram um estudo de coorte prospectivo com 63 pacientes internados na UTI que

desenvolveram PAVM.²⁷ Os pacientes foram submetidos ao APACHE II onde foi determinado que o APACHE II > 16 era um fator para mortalidade em pacientes com PAVM. Huang *et al.* também acharam essa mesma relação com APACHE II > 27 pontos.²³

No presente estudo foi observada uma relação entre o escore do APACHE II e o desenvolvimento da PAVM. Os trabalhos apresentados acima discutem a pontuação do APACHE II e a mortalidade em pacientes com PAVM.^{23,27} Em se tratando da análise do APACHE II como indicador de PAVM, foi encontrado apenas a pesquisa de Apostolopoulou *et al.*, que por meio de um estudo multicêntrico, evidenciaram uma associação significativa entre o APACHE II da admissão maior que 18 e o desenvolvimento da PAVM.²⁴ No presente trabalho, apenas os pacientes com pontuação maior ou igual de 23 desenvolveram a PAVM. Quanto ao tempo de internação em UTI, alguns estudos demonstram que o tempo de internação prolongado na UTI aumentam a chance de morte dos pacientes.^{19,28} No entanto, no presente estudo e de acordo com Norena *et al.*, foi evidenciada uma relação inversa, apontando talvez o óbito mais precoce pela maior gravidade dos pacientes.²¹

Apesar da evolução dos métodos diagnósticos e do manejo das infecções, pela descoberta de novas técnicas, aplicados pela medicina intensiva, a PAVM apresenta-se ainda como um desafio nas UTI, apresentando altos índices de mortalidade e muitos obstáculos para o seu diagnóstico e o tratamento.² Entretanto, no presente trabalho não foi encontrada relação entre mortalidade e PAVM, conforme outros autores.^{23,26}

Com relação à mortalidade, foi encontrada uma relação entre idade acima da média e o desfecho do paciente, demonstrando que a idade dos pacientes que foram a óbito era maior do que os que obtiveram alta hospitalar. Essa relação foi constatada também por Martin *et al.*, em um estudo observacional de 5881 pacientes admitidos em UTI.²⁸ Já no estudo realizado por Huang *et al.* essa variável não obteve associação significativa.²³

Os resultados deste estudo demonstram que uma pontuação maior ou igual a 23 no APACHE II esteve relacionada ao desenvolvimento da PAVM, podendo assim contribuir para o início de medidas preventivas intensivas de forma precoce, diminuindo assim o tempo de internação na UTI e os possíveis desfechos como o óbito. Em síntese, pacientes mais graves possuem maior risco de desenvolver a PAVM, no entanto os pontos de corte devem ser relacionados com perfil de cada UTI.

REFERÊNCIAS

1. Carvalho CRR. Pneumonia associada à ventilação mecânica. *J Bras Pneumol* 2006; 32(4): XX-XXII. DOI:10.1590/S1806-37132006000400003.
2. Diretrizes brasileiras para tratamento das pneumonias adquiridas no hospital e das associadas à ventilação mecânica – 2007. *J Bras Pneumol* 2007; 33(Suppl1): S1-30. DOI:10.1590/S1806-37132007000700001.
3. Rea-Neto A, Youssef NCM, Tuche F, *et al.* Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Crit Care* 2008; 12(2): 1-14. DOI:10.1186/cc6877.
4. Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, *et al.* Ventilator-associated pneumonia: A review. *Eur J Intern Med* 2010; 21:360-8. DOI: 10.1016/j.ejim.2010.07.006.
5. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(4): 388-416.
6. Neto EC, Souza PC, Azevedo F, *et al.* Pneumonia associada à ventilação mecânica: análise de fatores epidemiológicos na confecção de estratégias de profilaxia terapêutica. *Rev Bras Ter Intensiva* 2006; 18(4): 344-50. DOI:10.1590/S0103-507X2006000400005.
7. Carneiro EM, Maneira RZ, Rocha E. Ventilação mecânica não-invasiva em paciente com provável pneumonia por pneumocystis jirovecii: Relato de caso. *Rev Bras Ter Intensiva* 2008; 20(2): 210-2. DOI:10.1590/S0103-507X2008000200016.
8. Beraldo CC, Andrade D. Higiene bucal com clorexidina na prevenção de pneumonia associada à ventilação mecânica. *J bras pneumol* 2008; 34(9): 707-14. DOI:10.1590/S1806-37132008000900012.
9. NNIS System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report: data summary from January 1990-May 1999. *Am J Infect Control* 1999; 27(6): 520-32.
10. Prode SS, Oliveira ST, Rodrigues R, *et al.* Estudo Brasileiro da Magnitude das Infecções Hospitalares em Hospitais Terciários. *Rev Contr Infec Hosp* 1995; 22(2): 11-24.
11. Koenig SM, Truitt JD. Ventilator-Associated Pneumonia: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19(4): 637-57.
12. Japanese Respiratory Society. Guidelines for Management of Hospital-Acquired Pneumonia. Ventilator-associated pneumonia. *Respirology* 2009; 14(Suppl2): S1-8.
13. Kollef MH. What is ventilator-associated pneumonia and why is it important? *Respir Care* 2005; 50(6): 714-24.
14. Alp E, Güven M, Yildiz O, *et al.* Incidence, risk factors and mortality of nosocomial pneumonia in intensive care units: a prospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004; 3:17. DOI:10.1186/1476-0711-3-17.
15. American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America – Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416.
16. Wald NJ. Guidance on medical screening. *J Med Screen* 2001; 8(1): 56.
17. Mohovic T, Figueiredo LFP. Estratégia para a suspeita de pneumonia associada à ventilação mecânica. *Rev Assoc Med Bras* 2004; 50(2): 120-1. DOI:10.1590/S0104-42302004000200019.
18. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, *et al.* APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13(10): 818-29.
19. Silva MCM, Sousa RMC, Padilha KG. Fatores associados ao óbito e a readmissão em Unidade de Terapia Intensiva. *Rev Latino-Am Enfermagem* 2011; 19(4): 911-9.
20. Bo M, Massaia M, Raspo S, *et al.* Predictive factors of in-hospital mortality in older patients admitted to a medical intensive care unit. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51(4): 529-33.
21. Norena M, Wong H, Thompson WD, *et al.* Adjustment of intensive care unit outcomes for severity of illness and

- comorbidity scores. *J Crit Care* 2006; 21: 142-50.
22. Hannah W, Derek CA, David AH, *et al.* Comparison of Medical Admissions to Intensive Care Units in the United States and United Kingdom. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(12): 1666-73. DOI:10.1164/rccm.201012-1961OC.
 23. Huang KT, Tseng CC, Fang W F, *et al.* An early predictor of the outcome of patients with ventilator-associated pneumonia. *Chang Gung Med J* 2010; 33(3): 274-82.
 24. Apostolopoulou E, Bakakos P, Katostaras T, *et al.* Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia in 4 multidisciplinary intensive care units in Athens, Greece. *Respir Care* 2003; 48(7): 681-8.
 25. Arabi Y, Al-Shirawi N, Memish Z, *et al.* Ventilator-associated pneumonia in adults in developing countries: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2008; 12:505-12. DOI:10.1016/j.ijid.2008.02.010.
 26. Carrilho CMDM, Grion CMC, Carvalho LM, *et al.* Pneumonia associada à ventilação mecânica em Unidade de Terapia Intensiva cirúrgica. *Rev Bras Ter Intensiva* 2006; 18(1): 38-44. DOI:10.1590/S0103-507X2006000100008.
 27. Gursel G, Demirtas S. Value of APACHE II, SOFA and CPIS scores in predicting prognosis in patients with ventilator-associated pneumonia. *Respiration* 2006; 73: 503-8.
 28. Martin CM, Hill AD, Burns K, *et al.* Characteristics and outcomes for critically ill patients with prolonged intensive care unit stays. *Crit Care Med* 2005; 33(9): 1922-7.