

# Normas Clínicas

## Clinical Guidelines

Filipe Froes<sup>3</sup>  
José Artur Paiva<sup>4</sup>  
Piedade Amaro<sup>3</sup>  
João Pedro Baptista<sup>4</sup>  
Gabriela Brum<sup>3</sup>  
Henrique Bento<sup>4</sup>  
Paula Duarte<sup>3</sup>  
Conceição Sousa Dias<sup>4</sup>  
Carlos Glória<sup>3</sup>  
Helena Estrada<sup>4</sup>  
Luís Telo<sup>3</sup>  
Eduardo Silva<sup>4</sup>  
João Gonçalves Pereira<sup>3</sup>  
Germano do Carmo<sup>4</sup>

Documento de Consenso sobre pneumonia nosocomial<sup>1,2</sup>

**Consensus document on nosocomial pneumonia**

Recebido para publicação/received for publication: 07.02.14

Aceite para publicação/accepted for publication: 07.03.12

### Parte I – Considerações gerais

#### Introdução

A pneumonia nosocomial é um tema de crescente actualidade e preocupação dos profissionais de saúde e, em particular, dos que exercem medicina hospitalar. Trata-se da segunda infecção nosocomial mais frequente (após a infecção urinária) e a que apresenta maior mortalidade. A incidência é variável, dependendo da população estudada e dos critérios de diagnóstico. Admite-se um valor estimado entre 5 e 15 casos por 1000 admissões hospitalares, com um aumento da duração do internamento entre 7 e 9 dias por doente e uma mortalidade atribuível entre 33 e 50%<sup>1</sup>. A pneumonia nosocomial tem um profundo impacto na prescrição de fármacos antimicrobianos, sendo responsável por mais de 50% dos antibióticos administrados nos serviços ou unidades de cuidados intensivos<sup>2</sup>.  
Perante esta realidade, várias sociedades científicas e grupos de peritos têm divulgado recomendações para a abordagem diagnóstica, terapêutica e prevenção da pneumonia nosocomial. As

### Part I – General considerations

#### Introduction

Nosocomial pneumonia is a growing problem and source of concern for healthcare professionals in general and those practicing hospital medicine in particular. It is the second most common nosocomial infection (after urinary tract infection) and the one with the highest mortality rates. Incidence varies, depending on the population studied and diagnostic criteria used. It has an estimated rate of five to 15 cases per 1,000 hospital admissions, with an extra hospitalization period of seven to nine days per patient and a attributable mortality rate of 33% to 50%<sup>1</sup>. Nosocomial pneumonia has a considerable impact on the prescription of antimicrobial agents and is responsible for more than half of the antibiotics administered in intensive care units<sup>2</sup>.  
As a result, several scientific societies and groups of specialists have published guidelines on the diagnosis, treatment and preven-

<sup>1</sup> Sociedade Portuguesa de Pneumologia e Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos / Portuguese Society of Pulmonology and Intensive Care Society

<sup>2</sup> O presente documento é simultaneamente publicado na Revista Portuguesa de Medicina Intensiva (2007; 14(1):7-30) / This work is published simultaneously in the Portuguese Journal of Intensive Care Medicine (2007; 14(1):7-30)

<sup>3</sup> Sociedade Portuguesa de Pneumologia / Portuguese Society of Pulmonology

<sup>4</sup> Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos / Portuguese Intensive Care Society

primeiras recomendações publicadas numa revista médica de grande divulgação remontam a 1996 e foram da responsabilidade da *American Thoracic Society*<sup>3</sup>. Desde essa data, vários documentos foram publicados, dos quais três nos merecem especial referência: o documento de consenso de intensivistas latino-ibéricos, publicado em 2001 e coordenado por Rello e Paiva<sup>4</sup>, as recomendações das Sociedades Espanholas de Pneumologia, Medicina Intensiva e Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica, publicadas em 2004<sup>5</sup>, e a actualização das recomendações da ATS em parceria com a *Infectious Diseases Society of America*, publicada em 2005<sup>1</sup>.

Todos estes documentos salientam alguns princípios fundamentais, nomeadamente:

- necessidade de cada instituição conhecer a microbiologia local;
- importância do diagnóstico precoce, da identificação de factores de risco para microrganismos multirresistentes e da investigação microbiológica inicial;
- optimização da antibioterapia como factor crítico de sobrevivência dos doentes e baseada na precocidade, na cobertura desde o início dos agentes etiológicos mais prováveis, na farmacocinética e farmacodinâmica dos antimicrobianos utilizados e na menor duração efectiva;
- compromisso de descalção terapêutica, de modo a evitar o consumo excessivo de antibióticos e o desenvolvimento de resistências;
- ênfase na prevenção, em particular na acção ao nível de factores modificáveis.

Em Portugal, nesta como noutras patologias, constata-se uma escassez de dados epidemiológicos, clínicos e microbiológicos. Para combater esta situação, a Sociedade Portuguesa de Pneumologia e a Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos decidiram criar um grupo de traba-

tion of nosocomial pneumonia. The first were published by the American Thoracic Society in 1996 in a widely read medical journal<sup>3</sup>. Since then, several documents have been published, three of which are particularly worthy of attention – a consensus statement published in 2001 by Latin-Iberian intensive-care specialists and coordinated by Rello and Paiva<sup>4</sup>, the recommendations by the Spanish Pulmonology Society, Intensive Medicine Society and Infectious Disease and Clinical Microbiology Society, published in 2004<sup>5</sup> and the updated guidelines of the ATS and the Infectious Diseases Society of America published in 2005<sup>1</sup>.

All these documents underscore some basic principles:

- the need for each institution to be familiar with its local microbiology
- the importance of making an early diagnosis, identifying risk factors for multidrug resistant microorganisms and conducting an initial microbiological investigation
- the optimization of antibiotic treatment as a critical factor for patient survival, based on early treatment, coverage of the most likely etiological agents from the start, the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the antimicrobials used and actual duration
- a commitment to de-escalation of treatment to avoid excessive use of antibiotics and the development of resistance
- focus on prevention, especially in terms of modifiable factors

In Portugal, there are not enough epidemiological, clinical or microbiological data on this or other diseases. As a result, the Portuguese Pulmonology Society and the Portuguese

## DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE PNEUMONIA NOSOCOMIAL

Filipe Froes, José Artur Paiva, Piedade Amaro, João Pedro Baptista, Gabriela Brum, Henrique Bento, Paula Duarte, Conceição Sousa Dias, Carlos Glória, Helena Estrada, Luís Telo, Eduardo Silva, João Gonçalves Pereira, Germano do Carmo

lho com o objectivo de reflectir sobre este tema e fundamentar um conjunto de recomendações adaptadas à realidade e especificidade do nosso país. As considerações que se apresentam aplicam-se a adultos imunocompetentes ou com formas ligeiras de imunossupressão, ficando excluídos os doentes com imunossupressão moderada ou grave, como, por exemplo, resultante de neoplasia hematológica, quimioterapia, transplante de órgão e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. Estas recomendações devem ser revistas e actualizadas periodicamente e, em nenhuma circunstância, deverão substituir o raciocínio clínico aplicado à resolução de cada caso individual.

### Metodologia

Este documento resultou de uma reunião de consenso entre a SPP e a SPCI realizada no dia 6 de Novembro de 2005, na Ericeira. Para o efeito, foi nomeado um grupo de trabalho com 12 elementos, constituído por um coordenador e cinco membros por ele indicados de cada uma das sociedades. Os participantes foram escolhidos pelo seu reconhecido interesse e experiência no estudo e tratamento da PN, participações em congressos e publicações sobre o tema.

Cerca de uma semana antes da reunião, foi distribuído pelo grupo de trabalho um questionário desenvolvido pelos coordenadores. O questionário estava dividido em 6 partes. Na primeira parte procurou-se caracterizar a actuação dos participantes e das respectivas instituições hospitalares e, nas restantes, discutir e tentar estabelecer consensos relativamente a “Definições e Conceitos”, “Diagnóstico e Avaliação Inicial”, “Abordagem Terapêutica”, “Reavaliação Clínica/Controlo da Resposta Terapêutica” e “Prevenção” da pneumonia nosocomial.

Intensive Care Society decided to set up a working group to reflect on the subject and draw up a set of guidelines adapted to the country's specific circumstances. The considerations presented here apply to immunocompetent adults and those with mild forms of immunosuppression. They do not apply to patients with moderate to severe immunosuppression such as that resulting from hematological neoplasm, chemotherapy, organ transplantation or HIV infection. These guidelines need to be reviewed and updated regularly and should, under no circumstances, replace the clinical reasoning used in solving each individual case.

### Methodology

This consensus document emerged from a meeting between the SPP and SPCI in Ericeira on 6 November 2005. A 12-member working group was set up, with a coordinator and five members chosen by him/her from each society. The participants were selected for their known interest and experience in the study and treatment of NP, participation in congresses and papers published on the subject.

About a week before the meeting, the members received a six-part questionnaire drafted by the coordinators. The first part characterized the work of the participants and their hospitals, while the others were for discussing and establishing consensus definitions and concepts, diagnosis and initial assessment, antibiotic therapy, clinical reassessment and monitoring of response to therapy and prevention of nosocomial pneumonia.

At the meeting, the participants first handed in their questionnaires and the results

**Quadro I** – Abreviaturas e acrónimos

Algumas abreviaturas e acrónimos foram mantidos na terminologia original em inglês devido à sua utilização generalizada entre os profissionais de saúde.

- **ARDS** (*Acute respiratory distress syndrome*): Síndrome de dificuldade respiratória aguda
- **ATS**: *American Thoracic Society*
- **CFU** (*Colonies forming units*): Unidades formadoras de colónias
- **CIM**: Concentração inibitória mínima
- **CPIS** (*Clinical pulmonary infection score*): Índice clínico de infecção pulmonar
- **DPOC**: Doença pulmonar obstrutiva crónica
- **EBP**: Escovado brônquico protegido
- **ESBL** (*Extended-spectrum beta-lactamase*): Beta-lactamases de espectro alargado
- **ICC**: Insuficiência cardíaca congestiva
- **IDSA**: *Infectious Diseases Society of America*
- **LBA**: Lavado bronco-alveolar
- **MMR**: Microrganismos multirresistentes
- **MRSA** (*Methicillin-resistant staphylococcus aureus*): *Staphylococcus aureus* resistente à metilina
- **PK/PD** (*Pharmacokinetics/pharmacodynamics*): Farmacocinética/farmacodinâmica
- **PN**: Pneumonia nosocomial
- **SNC**: Sistema nervoso central
- **SPCI**: Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos
- **SPP**: Sociedade Portuguesa de Pneumologia
- **UCI**: Unidade de Cuidados Intensivos (engloba os serviços de medicina intensiva)
- **VAP** (*Ventilator associated pneumonia*): Pneumonia associada ao ventilador
- **VIH**: Vírus da imunodeficiência humana

A reunião iniciou-se com a entrega das respostas aos questionários e apuramento dos resultados. As respostas eram anónimas e era permitida a abstenção. Após apresentação dos resultados, agrupados por cada uma das secções do questionário, seguiu-se um período de discussão. No decurso da discussão era permitido aos participantes justificar a sua posição e alterar a resposta inicial, tendo-se repetido a votação das per-

**Table I** – Abbreviations and acronyms

- **ARDS** acute respiratory distress syndrome
- **ATS** American Thoracic Society
- **BAL** bronchoalveolar lavage
- **CFU** colony-forming units
- **CHF** congestive heart failure
- **CNS** central nervous system
- **COPD** chronic obstructive pulmonary disease
- **CPIS** clinical pulmonary infection score
- **HAP** hospital-acquired pneumonia
- **HIV** human immunodeficiency virus
- **ICU** intensive care unit (includes Intensive Care Medicine)
- **IDSA** Infectious Diseases Society of America
- **MDR** multidrug-resistant
- **MIC** minimum inhibitory concentration
- **MRSA** methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
- **NP** nosocomial pneumonia
- **PK/PD** pharmacokinetics/ pharmacodynamics
- **PSB** protected specimen brush
- **SPCI** Portuguese Intensive Care Society
- **SPP** Portuguese Pulmonology Society
- **VAP** ventilator-associated pneumonia

were organized. The answers were anonymous and the respondents were allowed to abstain. The results were divided into the different sections of the questionnaire and then discussed. The participants were given the opportunity to justify their positions and change original answers. The vote on the questions was repeated whenever necessary in order to achieve a consensus. Twelve out of 12 votes meant a unanimous criterion and 10 out of 12 meant a consensual criterion. It was not possible to reach a consensus on some areas due to lack of evidence or a need to consider the specifics of each situation or hospital.

The meeting was also attended by two observers appointed by the coordinators.

## DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE PNEUMONIA NOSOCOMIAL

Filipe Froes, José Artur Paiva, Piedade Amaro, João Pedro Baptista, Gabriela Brum, Henrique Bento, Paula Duarte, Conceição Sousa Dias, Carlos Glória, Helena Estrada, Luís Telo, Eduardo Silva, João Gonçalves Pereira, Germano do Carmo

guntas do questionário, sempre que considerado necessário, e de modo a permitir consensos. Foi decidido que 12 resultados coincidentes (12/12) estabeleciam o critério de unanimidade e 10 resultados coincidentes (10/12) o critério consensual. Em algumas das respostas não foi possível obter consenso por ausência de evidência ou necessidade de atender à especificidade de cada situação ou instituição.

Na reunião de consenso, participaram ainda dois observadores indicados por cada um dos coordenadores. Sempre que solicitados, os observadores participaram nas discussões, estando-lhes vedada a votação do questionário.

No final da reunião, os participantes foram divididos em 6 grupos, com um membro de cada sociedade. Cada grupo redigiu uma versão provisória dos resultados finais das diferentes partes do questionário. Os coordenadores coligiram os textos num documento único e reenviaram-no para sugestões e comentários, até aprovação por todos os participantes e pelos dois observadores. Em 25 de Abril de 2006, novamente na Ericeira, realizou-se uma segunda reunião com o objectivo de formular os algoritmos de “Diagnóstico e Avaliação Inicial”, “Abordagem Terapêutica Inicial” e “Reavaliação Clínica e Microbiológica” (Fig. 1).

Whenever asked, they joined in the discussions though they had no vote on the questionnaire.

At the end of the meeting, the participants were divided into six groups with one member from each society. Each group drew up a provisional version of the final results of the different parts of the questionnaire. The coordinators collated their versions into a single document and sent them back for suggestions and comments until all the participants and the two observers had approved. There was a second meeting on 25 April 2006, also in Ericeira, to create algorithms for diagnosis and initial assessment, initial antibiotic treatment and clinical and microbiological assessment (Fig. 1).

### The participants and their hospitals

In the management of NP, it is essential for hospitals to be aware of their own microbiological flora and be able to diagnose all suspected cases in time so that they can begin early treatment, ideally one hour after the presumed diagnosis, though samples for microbiological tests can be collected beforehand. Endoscopy of the low-

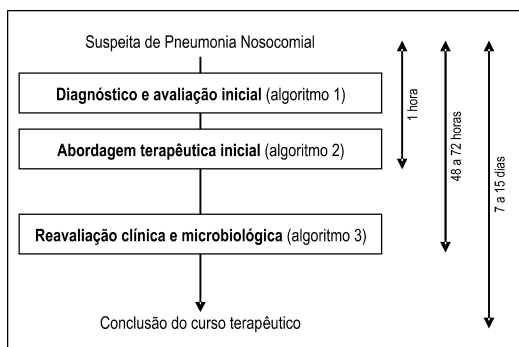


Fig. 1 – Abordagem da pneumonia nosocomial e prazos de actuação

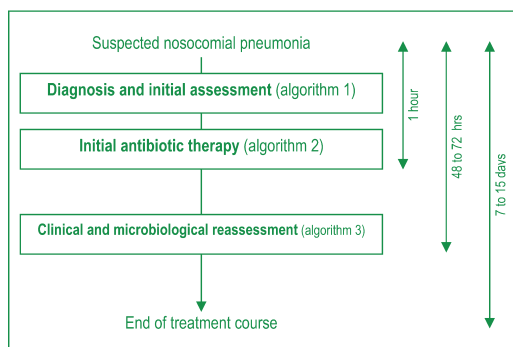


Fig. 1 – Management and timelines of nosocomial pneumonia

### Caracterização dos participantes e instituições hospitalares

Na estratégia de abordagem da PN é crucial que as instituições hospitalares conheçam a sua flora microbiológica e disponham da capacidade de diagnosticar atempadamente todos os casos suspeitos, de modo a iniciar precocemente a terapêutica, idealmente uma hora após a presunção diagnóstica, e sem prejuízo da colheita prévia de produtos para exames microbiológicos. Deverá haver, a qualquer hora, acesso à realização de técnicas endoscópicas no aparelho respiratório inferior e ao processamento da amostra por microbiologista. Os laboratórios de microbiologia deverão ter capacidade de realizar exames culturais quantitativos e disponibilizar informação sobre bactérias produtoras de beta-lactamases de espectro alargado e concentrações inibitórias mínimas. Os resultados bacteriológicos devem estar disponíveis em tempo útil, permitindo, de acordo com a evolução clínica, a descalação terapêutica às 48-72 horas. A antibioterapia deve ser administrada durante o menor tempo possível. Com alguns fármacos, por exemplo vancomicina e aminoglicosídeos, deverá recorrer-se a doseamentos das concentrações séricas para optimização das doses. Os doentes infectados com microrganismos multirresistentes devem ser mantidos, idealmente e sempre que possível, em quartos de isolamento e respeitando medidas de protecção de barreira. A ausência ou indisponibilidade de quartos de isolamento não dispensa a adopção das medidas de protecção de barreira e, dependendo do número de doentes envolvidos, a formulação de coortes de doentes e pessoas. Todos os procedimentos deverão estar fundamentados em protocolos, específicos de cada instituição e revisitos com periodicidade.

er respiratory tract and processing of the sample by a microbiologist must be possible at all times. Microbiology labs must be equipped to conduct quantitative cultures exams and provide information on bacteria producing extended-spectrum beta-lactamase and minimum inhibitory concentrations. Bacteriological results must be made available in good time so that treatment can be de-escalated at 48-72 hours on the basis of clinical progression. Antibiotic treatment should be as short as possible. With some drugs, such as vancomycin and aminoglycosides, serum concentrations should be measured to optimize dosage. Patients infected with multidrug-resistant microorganisms should ideally be kept in isolation and contact precautions used whenever possible. If there are no isolation wards, contact precautions are still necessary and, depending on the number of patients involved, cohorts of patients and other people must be formed. All procedures must be based on each hospital's specific protocols and reviewed regularly.

The questionnaire had nine questions on the participants' individual work and 14 on their hospitals. Ten of the 12 participants worked permanently in ICUs. This high percentage of ICU physicians may have biased the data and resulted in a distorted picture. Several physicians belonged to the same hospital. Nine hospitals were represented overall. Six of them were central hospitals, four of which were teaching hospitals and three district hospitals. All nine hospitals had resources for hospitalized patients to be examined by a doctor and prescribed antibiotics 24 hours a day, seven days a week. Many of the participants were

## DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE PNEUMONIA NOSOCOMIAL

Filipe Froes, José Artur Paiva, Piedade Amaro, João Pedro Baptista, Gabriela Brum, Henrique Bento, Paula Duarte, Conceição Sousa Dias, Carlos Glória, Helena Estrada, Luís Telo, Eduardo Silva, João Gonçalves Pereira, Germano do Carmo

O questionário distribuído tinha 9 perguntas para caracterizar a actuação individual dos participantes e 14 para caracterizar a respectiva instituição hospitalar. Dos 12 participantes, 10 trabalhavam em permanência em UCI. Esta elevada percentagem de médicos de UCI pode ser um factor de enviesamento de dados e de deficiente caracterização da realidade. Vários médicos pertenciam à mesma instituição, estando representados, no total, 9 hospitais: seis centrais, dos quais 4 universitários, e 3 distritais. Nos 9 hospitais havia disponibilidade de meios para observação médica e prescrição de antibióticos 24 sobre 24 horas e em qualquer dia da semana, a todos os doentes internados. Muitos dos participantes ignoravam os procedimentos habituais fora das UCI onde trabalhavam, o que pode reflectir a inexistência de protocolos na maioria dos hospitais. Em dois hospitais havia protocolos desenvolvidos pela instituição e, num outro, normas adaptadas do documento da ATS/IDSA. Na maioria das situações, os participantes desconheciam o intervalo de tempo entre a presunção diagnóstica e o início da terapêutica, e apenas em dois hospitais era rotina a realização de exames bacteriológicos antes de iniciar a antibioterapia. Destes dois hospitais, um tinha protocolos de actuação. Em 7 dos 9 hospitais foi referida a acessibilidade, por rotina ou na maioria das vezes, para a realização de técnicas endoscópicas, não se encontrando disponível em permanência microbiologista em nenhum dos hospitais. Em seis hospitais, o microbiologista raramente estava disponível e o exame directo (coloração de Gram) das amostras bacteriológicas raramente estava acessível nas primeiras horas após a colheita, nos nove hospitais. Era rotina ou frequente a divulgação de dados sobre bactérias produtoras de ESBL em seis hospitais e os valores

unfamiliar with the standard procedures outside the ICUs where they worked, which may mean that most of the hospitals had no protocols. Two hospitals had in-house protocols and one had rules adapted from the ATS/IDSA guidelines. In most cases, the participants did not know the time lapse between diagnosis and start of treatment and in only two hospitals routine bacteriological tests before beginning antibiotic treatment were performed. One of these hospitals had procedure protocols. Seven of the nine hospitals had routine or frequent access to endoscopy, but there was no permanent microbiologist at any of the hospitals. At six hospitals, a microbiologist was rarely available and direct examinations (Gram stains) of bacteriological samples were rarely available in the first hours after collection at all nine hospitals. Information on extended-spectrum beta-lactamase bacteria producers was routinely or frequently available at six hospitals and MIC levels were made available regularly at two. Quantitative cultures were not routine practice at most of the hospitals (seven out of nine). Only three hospitals, one with protocols and another with rules adapted from the ATS/IDSA guidelines, periodically assessed microbiological flora and its susceptibility patterns. Six out of the nine hospitals did not have isolation wards for patients with multidrug-resistant microorganisms.

The individual participants routinely took bacteriological samples before beginning empiric treatment, generally in the first hour after the suspected diagnosis. When available, seven of the 12 members used Gram staining to interpret the culture exam. When vancomycin or aminoglyco-

das CIM apenas em dois era facultado com regularidade. De igual modo, a realização de exames culturais quantitativos não era uma prática habitual na generalidade dos hospitais (7 em 9). Só em três hospitais, um com protocolos e outro com normas de actuação adaptadas da ATS/IDSA, se procedia à avaliação periódica da flora microbiológica e respectivos padrões de sensibilidade. Na maioria dos hospitais, seis em nove, não havia disponibilidade para internamento dos doentes com microrganismos multirresistentes em quartos de isolamento.

Em relação à actuação individual dos participantes, era rotina a realização de colheitas bacteriológicas prévias à terapêutica e a sua instituição empírica, geralmente na primeira hora após a suspeição diagnóstica. Quando disponível, sete dos 12 membros utilizavam a coloração de Gram na interpretação do exame cultural. Em caso de administração de vancomicina ou aminoglicosídeos, também era habitual a utilização de perfusão contínua e a prescrição de toma de intervalo alargado, respectivamente. Em todos os hospitais estava disponível a determinação das concentrações séricas destes fármacos. Nove participantes consideraram muito válidas as recomendações da ATS/IDSA e sete manifestaram a mesma opinião sobre as recomendações das Sociedades Espanholas de Pneumologia, Medicina Intensiva e Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica.

## Parte II – Definições e conceitos

Na classificação de natureza epidemiológica das pneumonias, o conceito de pneumonia nosocomial (do grego *nosokomeion*: local onde se tratam os doentes, hospital) é utilizado em complementaridade do conceito de pneumonia adquirida na comunidade. No âmbito da PN,

sides were prescribed, they also routinely used continuous iv infusion or extended interval dosing, respectively. All the hospitals had the resources to measure serum levels of these drugs. Nine participants considered the ATS/IDSA guidelines extremely valid, while seven were of the same opinion with regard to the recommendations of the Spanish Pulmonology Society, Intensive Medicine Society and Infectious Disease and Clinical Microbiology Society.

## Part II – Definitions and concepts

In the epidemiological classification of pneumonia, the concept of nosocomial pneumonia (from the Greek *nosokomeion* – place of treatment for patients, hospital) is used to complement the concept of community-acquired pneumonia. Where NP was concerned, it was found to be necessary to distinguish ventilator-acquired pneumonia from other hospital-acquired nosocomial pneumonias. Table II shows the ATS/IDSA definitions<sup>1</sup>. Intubated patients are at six to 20 times higher risk than non-intubated patients<sup>6,7</sup> and VAP occurs in 9% to 27% of ventilated patients<sup>2,8</sup>. HAP is thought to account for around 90% of nosocomial pneumonias in ICU patients<sup>1</sup>, who are at two to 10 times higher risk of mortality<sup>7,9</sup>. Most studies of NP are of patients with VAP, due to the ease of collecting samples.

The etiological agents and prognosis of hospital-acquired pneumonia and VAP proved to be different, depending on the length of hospitalization. Early-onset pneumonia appearing before the fourth day of hospitalization had a better prognosis and was more likely to be caused by susceptible



## DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE PNEUMONIA NOSOCOMIAL

Filipe Froes, José Artur Paiva, Piedade Amaro, João Pedro Baptista, Gabriela Brum, Henrique Bento, Paula Duarte, Conceição Sousa Dias, Carlos Glória, Helena Estrada, Luís Telo, Eduardo Silva, João Gonçalves Pereira, Germano do Carmo

verificou-se a necessidade de individualizar a pneumonia associada à entubação e à ventilação mecânica das restantes pneumonias nosocomiais adquiridas em meio hospitalar. No Quadro II apresentam-se as definições constantes do documento conjunto da ATS/IDSA<sup>1</sup>. Os doentes entubados apresentam um acréscimo de risco de 6 a 20 vezes em relação aos doentes não entubados<sup>6,7</sup> e a VAP ocorre em 9 a 27% dos doentes ventilados<sup>2,8</sup>. Estima-se que a VAP represente aproximadamente 90% das pneumonias nosocomiais dos doentes internados em UCI<sup>1</sup>, sendo o risco de mortalidade 2 a 10 vezes superior nestes doentes<sup>7,9</sup>. Pela maior acessibilidade de colheitas, a maioria dos estudos sobre PN incide nos doentes com VAP.

Verificou-se, também, que os agentes etiológicos e o prognóstico da pneumonia intra-hospitalar e da VAP eram diferentes, consoante a duração do internamento. Os casos de pneumonia de aparecimento precoce, até ao 4.º dia de internamento, apresentam melhor prognóstico e maior probabilidade de infecção por microrganismos sensíveis<sup>1</sup>. Após o 5.º dia de internamento, verifica-se um maior risco de infecção por microrganismos multirresistentes. Desta diferença de microrganismos, resultante da mudança progressiva da flora colonizante inicial do doente para microrganismos hospitalares, derivam os conceitos de pneumonia de aparecimento precoce (pneumonia endógena primária) e de pneumonia de aparecimento tardio (pneumonia endógena secundária).

O tempo de aparecimento da pneumonia constitui, assim, uma importante variável epidemiológica e factor de risco para determinados microrganismos com consequências no prognóstico.

Vários estudos realizados nos Estados Unidos da América em idosos residentes em instituições de cuidados prolongados demons-

microorganisms<sup>1</sup>. After the fifth day, there was a greater risk of infection by multidrug-resistant microorganisms. This difference in microorganisms resulting from a progressive change in the patient's initial colonizing flora to hospital microorganisms is behind the concepts of early-onset pneumonia (primary endogenous pneumonia) and late-onset pneumonia (secondary endogenous pneumonia).

The pneumonia onset time is therefore an important epidemiological variable and risk factor for certain microorganisms, with an impact on prognosis.

Several studies of patients in long-term care facilities in the United States have shown a spectrum of pathogenic microorganisms similar to those in late-onset HAP or VAP with a significant risk of involvement of multidrug-resistant microorganisms, such as *Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus* and gram-negative enteric bacilli<sup>10,11</sup>. In view of these results, the latest ATS/IDSA guidelines recommend that patients with any kind of healthcare-related pneumonia be treated in accordance with combination antibiotic therapy for "late-onset and/or risk of multidrug-resistant pneumonia"<sup>1</sup>.

*Do you agree with the definitions of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia? And do you agree with the distinction between early-onset and late-onset pneumonia?*

The participants were unanimous in agreeing that standardized concepts were an essential criterion in characterizing the situation in Portugal and conducting studies and research projects.

They all agreed with the definitions of hospital-acquired and ventilator-associated

**Quadro II** – Definições e conceitos

- 
- Pneumonia intra-hospitalar ou pneumonia adquirida em meio hospitalar (*Hospital-acquired pneumonia*): pneumonia que ocorre  $\geq 48$  horas após o internamento e que não estava em incubação na altura da admissão.
  - Pneumonia associada ao ventilador (*Ventilator-associated pneumonia*): pneumonia que ocorre mais de 48-72 horas após entubação endotraqueal.
  - Pneumonia associada a cuidados de saúde (*Health-care-associated pneumonia*), quando se verifica um dos seguintes critérios: pneumonia que ocorre em qualquer doente que tenha estado internado  $\geq 2$  dias em hospital de agudos nos 90 dias precedentes; resida em instituição de cuidados prolongados; tenha sido submetido a quimioterapia, terapêutica antibiótica endovenosa, tratamento de feridas ou visita a centro de hemodiálise nos 30 dias precedentes; seja convivente com infectado com microrganismo multirresistente.
  - Pneumonia de aparecimento precoce (*Early-onset pneumonia*): pneumonia adquirida em meio hospitalar ou associada ao ventilador que ocorre até aos primeiros 4 dias de hospitalização.
  - Pneumonia de aparecimento tardio (*Late-onset pneumonia*): pneumonia adquirida em meio hospitalar ou associada ao ventilador que ocorre 5 ou mais dias após hospitalização.
- 

Retirado e traduzido de ATS/IDSA<sup>1</sup>

traram um espectro de microrganismos patogénicos semelhante aos da pneumonia intra-hospitalar ou associada ao ventilador, de aparecimento tardio, com risco significativo de envolvimento por microrganismos multirresistentes, nomeadamente por *Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus* e bacilos entéricos Gram negativos<sup>10,11</sup>. Atendendo a estes dados, as últimas recomendações da ATS/IDSA propõem que os doentes com qualquer critério de pneumonia associada a cuidados de saúde sejam tratados segundo os esquemas de terapêutica combinada da pneumonia de “aparecimento tardio e/ou risco de microrganismos multirresistentes”<sup>1</sup>.

**Table II** – Definitions and concepts

- 
- Hospital-acquired pneumonia: pneumonia that occurs 48 hours or more after admission which was not incubating at the time of admission
  - Ventilator-associated pneumonia: pneumonia that arises more than 48-72 hours after endotracheal intubation
  - Healthcare-associated pneumonia includes any patient who was hospitalized in an acute care hospital for two or more days within 90 days of infection; resided in a nursing home or long-term care facility; received recent intravenous antibiotic therapy, chemotherapy, or wound care within the past 30 days of the current infection; attended a hospital or hemodialysis clinic; or lives with a family member infected with a multidrug resistant organism
  - Early-onset pneumonia: hospital-acquired pneumonia or ventilator-associated pneumonia occurring in the first 4 days of hospitalization
  - Late-onset pneumonia: hospital-acquired pneumonia or ventilator-associated pneumonia occurring 5 or more days after hospitalization
- 

Source: ATS/IDSA<sup>1</sup>

pneumonia, which established  $\geq 48$  hours as the cut-off point between them. They stressed the need to extend the concept of NP to include pneumonias resulting from medical procedures, such as invasive procedures in the tracheobronchial tree or endotracheal intubation, irrespective of whether the patient was hospitalized or the length of hospital stay.

They were unanimous as to the distinction between early-onset and late-onset pneumonia. As most hospitals were unable to determine how many days it took for the colonizing flora to change in their patients and the resulting epidemiological impact, they agreed on the fifth day of hospitalization, with early-onset pneumonia occurring before the fifth day and late-onset on or after the fifth day.

*Concorda com as definições de pneumonia adquirida em meio hospitalar e de pneumonia associada ao ventilador? E com a separação entre pneumonia de aparecimento precoce e de aparecimento tardio?*

Houve unanimidade em considerar fundamental a uniformização de conceitos como critério indispensável para caracterizar a realidade nacional e desenvolver estudos e projectos de investigação.

Os participantes, consensualmente, concordaram com as definições de pneumonia intra-hospitalar e associada ao ventilador, definindo  $\geq 48$  horas como o intervalo de *cut-off* para ambas as definições. Salientou-se, no entanto, a necessidade de estender o conceito de PN de forma a incluir as pneumonias resultantes de actos ou procedimentos médicos, nomeadamente procedimentos invasivos na árvore traqueobrônquica ou entubação endotraqueal, independentemente de o doente estar ou não internado ou da duração do internamento.

Verificou-se unanimidade na concordância com a distinção entre pneumonia de aparecimento precoce e tardio. Na impossibilidade de a maioria das instituições conseguir determinar o número de dias para a mudança da flora colonizante nos seus doentes e o respectivo impacto epidemiológico, foi consensual que a delimitação se estabelecesse ao 5.º dia de internamento, definindo a pneumonia precoce como surgindo antes do 5.º dia e a tardia como a que surge no ou depois do 5.º dia.

*Concorda com a inclusão dos doentes com pneumonia associada a cuidados de saúde no esquema terapêutico de “pneumonia de aparecimento tardio/risco de microrganismos multirresistentes”?*

Sete participantes discordaram e os restantes cinco concordaram. Na discussão, foi referido que

*Do you agree with the inclusion of healthcare-associated pneumonia patients in the treatment schedule for “late onset pneumonia / risk of multidrug-resistant microorganism pneumonia”?*

Seven participants disagreed and the other five agreed. It was pointed out that the results of studies in the United States were not validated for other countries, like Europe for example. Everyone agreed that the definition of healthcare-associated pneumonia was useful for epidemiological studies in Portugal. They agreed that, until these studies were conducted it was preferable to make individual, patient-by-patient assessments of each health care-associated pneumonia criterion.

### Part III – Diagnosis and initial assessment

#### Diagnosis

NP is not easy to diagnose, especially in ventilated patients. The frequent superimposition of the clinical presentation of pneumonia and manifestations of the underlying disease or later complications and the lack of a gold standard for diagnosis compound this difficulty.

Pneumonia is suspected when a patient presents new or worsened radiological infiltrates associated with clinical or laboratory findings suggestive of infection: a temperature of over 38° C or under 36° C, purulent respiratory secretions and a leukocyte count of over 10,000/mm<sup>3</sup> or leukopenia under 4,000/mm<sup>3</sup>. The diagnostic combination with greatest sensitivity and specificity, 69% and 75% respectively, is based on an association of radiological ab-

as conclusões dos estudos realizados nos EUA não estão validadas para outros países, nomeadamente europeus. Por unanimidade, foi considerada útil a definição de pneumonia associada a cuidados de saúde para a realização de estudos epidemiológicos a nível nacional. Até à realização desses estudos, foi realçada a preferência por uma estratégia de valorização individual, doente a doente, de cada um dos critérios de pneumonia associada a cuidados de saúde.

### Parte III – Diagnóstico e avaliação inicial

#### Diagnóstico

O diagnóstico de PN não é fácil, sobretudo em doentes submetidos a ventilação mecânica. A sobreposição frequente da clínica de apresentação da pneumonia com manifestações da doença subjacente ou de complicações entretanto surgidas e a inexistência de um *gold standard* para o diagnóstico contribuem para essa dificuldade. A suspeita de pneumonia é colocada quando o doente apresenta um infiltrado radiológico, novo ou agravado, associado à presença de critérios clínicos ou laboratoriais sugestivos de infecção: temperatura superior a 38° C ou inferior a 36° C, secreções respiratórias purulentas e leucocitose superior a 10 000/mm<sup>3</sup> ou leucopenia inferior a 4000/mm<sup>3</sup>. A conjugação diagnóstica com maior sensibilidade e especificidade, 69% e 75% respectivamente, assenta na associação das alterações radiográficas com dois dos seguintes três critérios clínico-laboratoriais: febre, leucocitose e secreções respiratórias purulentas<sup>12</sup>. No entanto, quando existir sépsis grave, instabilidade hemodinâmica ou hipoxemia refractária (ARDS), o diagnóstico deve ser presumido e a antibioterapia iniciada de imediato na presença de

normalities with two of these three clinical or laboratory criteria: fever, leukocytosis and purulent respiratory secretions<sup>12</sup>. However, in the event of severe sepsis, haemodynamic instability or refractory hypoxemia (ARDS), the diagnosis must be presumed and antibiotic treatment commenced immediately, even if only one of the clinical criteria is met and there is new or deteriorated radiological infiltrate<sup>1,13</sup>.

If NP is suspected, the goals are:

- to confirm the diagnosis (ruling out extrapulmonary sites of infection and non-infectious causes)
- to grade severity
- to collect appropriate samples for bacteriological tests
- to prescribe early, adequate antibiotic treatment

Today, there are two types of diagnostic strategy, clinical and microbiological. However, an approach based only on clinical or microbiology results is unadvisable, at least on the basis of controlled studies. In practice, they should be combined to reach the most appropriate decision in the diagnosis and treatment of NP patients.

#### Clinical strategy

In the clinical strategy, antibiotic treatment is initiated immediately in all patients with the clinical criteria for pneumonia after collection of respiratory secretion samples for direct examination (Gram) and cultures.

The advantages of this approach are early start of antibiotic treatment resulting in lower mortality (14,15,16), no need to use diagnostic exams requiring specialized training and

apenas um critério clínico e infiltrado radiológico novo ou agravado<sup>1,13</sup>.

Após a suspeita de PN, os objectivos são:

- confirmação diagnóstica (com exclusão de focos extrapulmonares de infecção e de causas não infecciosas);
- estratificação da gravidade;
- obtenção de amostras adequadas para exame bacteriológico;
- prescrição de antibioterapia adequada e precoce.

Actualmente, consideram-se dois tipos de estratégia diagnóstica: a clínica e a microbiológica. Contudo, não é possível sugerir, pelo menos com base em estudos controlados, uma abordagem fundamentada unicamente na clínica ou nos resultados microbiológicos, devendo-se na prática conjugar ambas as estratégias, de forma a obter a decisão mais adequada no diagnóstico e tratamento do doente com PN.

### **Estratégia clínica**

A estratégia clínica preconiza o início imediato de antibioterapia em todos os doentes com critérios clínicos de pneumonia após obtenção de amostra de secreções respiratórias para exame directo (Gram) e cultural.

As vantagens desta estratégia seriam: o início precoce de antibioterapia, determinante de menor mortalidade<sup>14,15,16</sup>, a não necessidade da utilização de exames complementares requerendo diferenciação e treino técnico e o tratamento de todos os doentes com suspeita clínica de pneumonia. As desvantagens seriam: o aumento do número de prescrições de antibióticos e da pressão antibiótica e a diminuição da especificidade diagnóstica, podendo levar ao tratamento inadequado de focos sépticos extratorácicos e ao tratamento antibiótico da colonização da árvore

the treatment of all patients with suspected pneumonia.

The disadvantages are the increased prescription of antibiotics and antibiotic pressure, the decrease in specific diagnoses which could lead to inappropriate treatment of extrathoracic septic sites and antibiotic treatment for colonization of the tracheobronchial tree or a non-infectious disease (atelectasis, congestive heart failure, ARDS, pulmonary thromboembolism, pulmonary iatrogenic, or alveolar haemorrhage).

This approach involves a clinical reassessment at 72 hours based on the patient's progress and the culture exam and a review of the initial choice of treatment.

### **Microbiological strategy**

In the microbiological strategy the main tools in choosing the initial treatment are the quantitative respiratory secretion culture exams, particularly tracheobronchial aspirate, BAL and PSB. This more clearly identifies the pathogen involved, the most suitable antibiotic, and when to initiate, maintain or change treatment. It increases the specificity of the therapeutic decision and means treating fewer patients and a narrower antibacterial spectrum<sup>17,18,19</sup>.

This approach may have its disadvantages, such as a possible delay in initiating antibiotic treatment until the culture exam results are back, the need to match the quantitative culture counts ( $10^4$  CFU/ml for BAL,  $10^3$  CFU/ml for PBB and  $10^6$  CFU/ml for tracheobronchial aspirate) to the patient's immunological status, false negatives resulting from prior antibiotic treatment and leading to untreated pneumonias and the need for equipment and

traqueobrônquica ou de patologia não infecciosa (atelectasia, insuficiência cardíaca congestiva, ARDS, tromboembolismo pulmonar, iatrogenia pulmonar, hemorragia alveolar).

Esta estratégia pressupõe a reavaliação clínica até às 72 horas, baseada na evolução do doente e nos resultados do exame cultural, repensando a decisão terapêutica inicial.

### **Estratégia microbiológica**

Na estratégia microbiológica utilizam-se como ferramenta principal, para a decisão terapêutica inicial, os exames culturais das secreções respiratórias, nomeadamente os resultados quantitativos do aspirado traqueobrônquico, do LBA e do EBP. Desta forma pretende-se determinar com maior precisão qual o patógeno implicado, qual o antibiótico mais adequado, quando iniciar, manter ou alterar a terapêutica, ou seja, incrementar a especificidade da decisão terapêutica, tratando um menor número de doentes e utilizando um espectro antibacteriano mais estreito<sup>17,18,19</sup>.

Esta estratégia pode apresentar desvantagens, nomeadamente: o eventual atraso no início da antibioterapia até à obtenção dos resultados dos exames culturais; a necessidade de valorizar os limites das culturas quantitativas ( $10^4$  CFU/ml para o LBA,  $10^3$  CFU/ml para o EBP e  $10^6$  CFU/ml para o aspirado traqueobrônquico) de acordo com o estado imunológico do doente; a ocorrência de falsos negativos decorrentes de antibioterapia prévia, podendo levar a pneumonias sem tratamento; a necessidade de meios técnicos e pessoal treinado para realização de exames endoscópicos e laboratoriais.

A ausência de *gold standard* para o diagnóstico definitivo de pneumonia torna difícil comparar as duas estratégias e os resultados são controversos, mesmo usando o “melhor” critério, ou seja, o exame histológico *post-mortem*<sup>20,21,22</sup>.

trained personnel for endoscopic exams and lab tests.

The absence of a gold standard for definitive diagnosis of pneumonia makes it difficult to compare the two approaches and the results are controversial even when the ‘best’ criterion, a post-mortem histological examination, is used<sup>20,21,22</sup>.

### **Clinical pulmonary infection score (CPIS)**

The CPIS was developed by Pugin et al for greater diagnostic accuracy of VAP<sup>23</sup>. Its modified versions (mCPIS), devised by Singh et al<sup>24</sup> and Luna et al<sup>25</sup>, are shown in tables 3 and 4, respectively. There is no consensus in the scientific community as to the diagnostic value of the original or modified CPIS<sup>26</sup>. Nevertheless, the original CPIS has shown slightly higher sensitivity and specificity than clinical diagnosis (72% and 85% respectively) in post-mortem studies for a cut-off point of 6<sup>27</sup>. This method is not routine in Portugal.

According to Singh, an initial or 72-hour score of over 6 is suggestive of pneumonia<sup>24</sup>. The first CPIS is based on the first five variables of Table III, i.e. temperature, leukocyte count, tracheal secretions and characteristics of pulmonary infiltrates. The second CPIS at 72 hours uses all the variables, taking radiological progression and the results of tracheal secretion cultures into consideration.

Luna et al used a new version of the CPIS, which did not take the bacteriological tracheal aspirate exams into account (Table IV) and concluded that the serial mCPIS assessments allowed early identification (3<sup>rd</sup> day) of patients with a good prognosis. It may also help define approaches with a view to shorter treatment time<sup>25</sup>.

## DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE PNEUMONIA NOSOCOMIAL

Filipe Froes, José Artur Paiva, Piedade Amaro, João Pedro Baptista, Gabriela Brum, Henrique Bento, Paula Duarte, Conceição Sousa Dias, Carlos Glória, Helena Estrada, Luís Telo, Eduardo Silva, João Gonçalves Pereira, Germano do Carmo

### Índice clínico de infecção pulmonar (CPIS)

Tendo como objectivo uma maior acuidade diagnóstica para a VAP, foi desenvolvido, por Pugin e colaboradores, o índice clínico de infecção pulmonar<sup>23</sup>, cujas versões modificadas (CPISm), propostas por Singh *et al*<sup>24</sup> e Luna *et al*<sup>25</sup>, se apresentam nos Quadros III e IV, respectivamente. O valor diagnóstico do CPIS, original ou modificado, não é consensual na comunidade científica, sendo motivo de controvérsia<sup>26</sup>.

**Quadro III** – Índice clínico de infecção pulmonar modificado (CPISm)

Parâmetros	Pontuação
- Temperatura (°C)	
≥ 36,5 e ≤ 38,4	0
≥ 38,5 e ≤ 38,9	1
≥ 39 ou ≤ 36,0	2
- Leucócitos/mm <sup>3</sup>	
≥ 4000 e ≤ 11000	0
< 4000 ou > 11000	1
< 4000 ou > 11000 + formas jovens ≥ 50%	+1
- Secreções traqueais	
raras	0
abundantes	1
abundantes + purulentas	2
- Oxigenação: PaO <sub>2</sub> / FIO <sub>2</sub> mm Hg	
> 240 ou ARDS	0
≤ 240 sem ARDS	2
- Radiografia pulmonar	
sem infiltrados	0
infiltrados difusos	1
infiltrados localizados	2
- Progressão do infiltrado radiológico	
sem progressão	
com progressão (após exclusão de ICC e ARDS)	02
- Cultura do aspirado traqueal	
negativa ou raras colónias	0
crescimento moderado ou acentuado	1
positiva e com o mesmo microrganismo de Gram	+1

Total de pontos do CPISm variável entre 1 e 10, na avaliação inicial, e entre 1 e 14, às 72 horas. Uma pontuação > 6 foi considerada sugestiva de pneumonia.

**Nota:** Os valores de temperatura entre 36,1 a 36,4° C estão omissos no quadro original.

Retirado e traduzido de Singh *et al*<sup>24</sup>

*Do you agree that the CPIS (original or modified) is useful in diagnosing VAP? Do you agree that the CPIS (original or modified) is useful in monitoring clinical response in VAP?*

Although there was no consensus, most of the participants considered the CPIS useful in the initial assessment of NP and said that the mCPIS variables could be an important, though not decisive tool in diagnosing VAP.

**Table III** – Modified clinical pulmonary infection score (mCPIS)

Parameters	Score
- Temperature (°C)	
≥ 36.5 and ≤ 38.4	0
≥ 38.5 and ≤ 38.9	1
≥ 39 or ≤ 36.0	2
- Leukocytes/mm <sup>3</sup>	
≥ 4000 and ≤ 11000	0
< 4000 or > 11000	1
< 4000 or > 11000 + band forms ≥ 50%	+1
- Tracheal secretions	
absense of tracheal secretions	0
presence of nonpurulent tracheal secretions	1
presence of purulent tracheal secretions	2
- Oxygenation: PaO <sub>2</sub> / FIO <sub>2</sub> mm Hg	
> 240 or ARDS	0
≤ 240 without ARDS	2
- Pulmonary radiography	
no infiltrate	0
diffuse infiltrate	1
localised infiltrate	2
- Progression of pulmonary infiltrate	
No radiographic progression	0
Radiographic progression (after CHF and ARDS excluded)	2
- Culture o tracheal aspirate	
light quantity or no growth	0
moderate or heavy quantity	1
same pathogenic bacteria seen on Gram stain	+1

Total mCPIS scored is between 1 and 10 in the initial assessment and between 1 and 14 at 72 hours. A score of > 6 score is considered suggestive of pneumonia.

**Note:** Temperature between 36.1 and 36.4° C does not feature in the original table.

Singh *et al*<sup>24</sup>

**Quadro IV** – Índice clínico de infecção pulmonar modificado (CPISm)

Parâmetros	Pontuação
- Temperatura (°C)	
≥ 36,5 e ≤ 38,4	0
≥ 38,5 e ≤ 38,9	1
≥ 39 ou ≤ 36,0	2
- Leucócitos/mm <sup>3</sup>	
≥ 4000 e ≤ 11000	0
< 4000 ou > 11000	1
- Secreções traqueais	
raras	0
moderadas	1
abundantes	2
purulentas	+1
- Oxigenação: PaO <sub>2</sub> / FIO <sub>2</sub> mm Hg	
> 240 ou com ARDS	0
≤ 240 e sem ARDS	2
- Radiografia pulmonar	
sem infiltrados	0
infiltrados difusos	1
infiltrados localizados	2

Total de pontos do CPISm variável entre 1 e 10 pontos.

**Nota:** Os valores de temperatura entre 36,1 a 36,4° C estão omissos na tabela original.

Retirado e traduzido de Luna *et al*<sup>25</sup>

**Table IV** – Modified Clinical Pulmonary Infection Score (mCPIS)

Parameters	Score
- Temperature (°C)	
≥ 36.5 and ≤ 38.4	0
≥ 38.5 and ≤ 38.9	1
≥ 39 or ≤ 36.0	2
- Leukocytes/mm <sup>3</sup>	
≥ 4000 and ≤ 11000	0
< 4000 or > 11000	1
- Tracheal secretions	
few	0
moderate	1
large	2
purulent	+1
- Oxygenation: PaO <sub>2</sub> / FIO <sub>2</sub> mm Hg	
> 240 or presence ARDS	0
≤ 240 and absence of ARDS	2
- Chest radiography	
no infiltrates	0
patchy or diffuse infiltrates	1
localised infiltrates	2

Total mCPIS score between 1 and 10 points.

**Note:** Temperature between 36.1 and 36.4° C does not feature in the original table.

Luna *et al*<sup>25</sup>

No entanto, o CPIS original mostrou, num estudo *post-mortem* e para um valor *cut-off* de 6<sup>27</sup>, uma sensibilidade e especificidade ligeiramente superiores às do diagnóstico clínico (72% e 85%, respectivamente). Em Portugal, esta metodologia nunca se consolidou na prática clínica diária.

Para Singh, um *score* inicial ou às 72 horas superior a 6 foi considerado sugestivo de pneumonia<sup>24</sup>. O primeiro CPIS é calculado com base nas primeiras cinco variáveis do Quadro III, isto é, temperatura, contagem de leucócitos, secreções traqueais, oxigenação e características do infiltrado pulmonar. O cálculo do segundo CPIS, às 72 horas, utiliza todas as variáveis, tomando em

None of them used it routinely however. They all agreed on the utility of CPIS in monitoring progression and clinical response, as it was a quantitative indication allowing sequential comparisons.

#### Severity and ICU referral criteria

Early identification of risk factors and especially severity criteria in NP patients allows timely referral to the ICU, resulting in lower mortality<sup>28</sup>. The patient should be referred in the event of imminent respiratory or other system failure and not only when failure is already evident and established. NP patients must be assessed systematically to



consideração a progressão radiológica e o resultado das culturas das secreções traqueais.

Luna e colaboradores, utilizando uma nova versão do CPIS que não tem em consideração os resultados dos exames bacteriológicos do aspirado traqueal (Quadro IV), concluíram que as avaliações seriadas do CPISm podem identificar, precocemente (ao 3.º dia), os doentes com bom prognóstico, podendo possivelmente ajudar a definir estratégias, tendo em vista o encurtamento da duração da terapêutica<sup>25</sup>.

*Concorda com a utilidade do CPIS (original ou modificado) no diagnóstico da VAP? Concorda com a utilidade do CPIS (original ou modificado) na monitorização da resposta clínica na VAP?*

Embora sem consenso, a maioria dos participantes considerou que o CPIS é útil na avaliação inicial da PN e que as variáveis contidas no CPISm podem constituir um instrumento importante, embora não determinante, no diagnóstico da VAP. No entanto, nenhum deles o utilizava de forma rotineira. Foi consensual a utilidade do CPIS na monitorização da evolução e da resposta clínica, por se tratar dum índice quantitativo, possibilitando comparações seriadas.

### **Crítérios de gravidade e de referenciação para UCI**

A identificação precoce de factores de risco e, principalmente, de critérios de gravidade no doente com PN, permite a referenciação atempada para UCI, promovendo a diminuição da mortalidade<sup>28</sup>. Esta referenciação deve ser efectuada no momento em que exista iminência de falência respiratória ou de outros sistemas, e não apenas quando estas falências sejam evidentes e estabelecidas. A valorização clínica do doente com PN deve ser sistematizada, com o objectivo de avaliar ou

check for any other signs of severity and not only their respiratory system and the need for ventilation.

*Do you agree with the severity criteria for referring nosocomial pneumonia patients to the ICU? What are the ICU referral criteria?*

The participants were unanimous in saying that it was essential to define severity criteria for admission to intensive care. This gives patients at high risk of mortality early access to the ICU and also avoids referring patients with a good prognosis. Table 5 shows the participants' conclusions on severity and ICU referral criteria.

Co-morbidities can have a decisive impact on the relevance of less important criteria when making the decision to refer the patient to the ICU.

### **Initial microbiological assessment**

Colonization of the trachea is frequent in hospitalized patients, with or without endotracheal intubation<sup>29</sup> and is not an indication for antibiotic treatment. Routine bacteriological monitoring of tracheobronchial secretions as a way of anticipating the etiology of future pneumonia has had varying results<sup>30</sup>.

The clinical criteria for pneumonia diagnosis are reasonably sensitive, as we have already mentioned. A complementary approach is, however, needed to reach a reliable diagnosis and appropriate treatment. It is therefore essential to take samples of lower airway secretions (sputum, tracheal aspirate from intubated patients and bronchial secretions by bronchofibroscopy, BAL or PSB) from all suspected NP patients. The samples must be sent for micro-

tros eventuais sinais de gravidade, não se reduzindo à avaliação do sistema respiratório e à necessidade de suporte ventilatório.

*Concorda com a definição de critérios de gravidade para referência de doentes com pneumonia nosocomial para UCI? E quais os critérios de referência para UCI?*

Os participantes consideraram por unanimidade que é essencial a definição de critérios de gravidade para internamento em cuidados intensivos. Esta definição permite que os doentes com maior risco de mortalidade tenham acesso precoce à UCI e, por outro lado,

biological tests, ideally before beginning or changing antibiotic treatment. The samples may also be sent for other tests, such as a cytology exam, if there are differential diagnoses to consider.

With microbiological tests of respiratory secretions, we must bear in mind that a positive result does not distinguish colonization from infection or a tracheobronchial infection from pneumonia. A negative result, if there has been no antibiotic treatment or antibiotic treatment has been changed in the last 72 hours, makes a diagnosis of pneumonia unlikely and ex-

**Quadro V** – Critérios de gravidade e de referência para UCI

Critérios de referência para UCI	Opinião dos peritos
- necessidade de ventilação mecânica invasiva	unânime
- choque séptico	unânime
- necessidade de ventilação mecânica nãoinvasiva	consensual
- necessidade de $FiO_2 > 35\%$ para manter $SaO_2 > 90\%$ ou $PaO_2 / FiO_2 < 200$	consensual
- sépsis grave	consensual
- outra falência orgânica (além da respiratória)	consensual
Outros critérios de gravidade	Opinião dos peritos
- frequência respiratória (consistentemente) $\geq 30$ cpm	Estes critérios isoladamente não justificam transferência para UCI. A valorizar individualmente.
- envolvimento multilobar (radiográfico)	
- progressão $\geq 50\%$ em 48 horas (radiográfico)	

**Table V** – Severity and ICU referral criteria

Referral to ICU criteria	Experts' opinions
- need for invasive mechanical ventilation	unanimous
- septic shock	unanimous
- need for non-invasive mechanical ventilation	consensual
- need for $FiO_2 > 35\%$ to maintain $SaO_2 > 90\%$ or $PaO_2 / FiO_2 < 200$	consensual
- severe sepsis	consensual
- other organ failure (in addition to respiratory)	consensual
Other severity criteria	Experts' opinions
- respiratory frequency (consistently) $\geq 30$ cpm	These criteria in isolation do not justify transfer to ICU. They must be assessed individually.
- multilobar involvement (radiography)	
- progression $\geq 50\%$ in 48 hours (radiography)	

aliviar a pressão de internamento nas UCIs de doentes com quadros de evolução previsivelmente favorável. O Quadro V apresenta as conclusões dos participantes sobre os critérios de gravidade e de referência para UCI. A existência de comorbilidades pode fazer valorizar, de forma decisiva, a relevância de critérios menos importantes na tomada de decisão da referência do doente para UCI.

### Avaliação microbiológica inicial

A colonização da traqueia é frequente nos doentes hospitalizados, com ou sem intubação endotraqueal<sup>29</sup>, não apresentando indicação para tratamento antibiótico. A vigilância bacteriológica de rotina das secreções traqueobrônquicas como forma de antecipação da etiologia da “futura” pneumonia tem conduzido a resultados díspares<sup>30</sup>.

Os critérios clínicos de diagnóstico de pneumonia, como já referido, apresentam uma razoável sensibilidade. É, no entanto, necessária uma estratégia complementar para permitir um diagnóstico fiável e uma abordagem terapêutica adequada. Assim, é indispensável que, em todos os doentes com suspeita de PN, se proceda à colheita de amostras de secreções das vias aéreas inferiores (expectoração, aspirado traqueal no doente intubado, secreções brônquicas colhidas por broncofibroscopia, LBA ou EBP) e sejam enviadas para exame microbiológico, idealmente antes do início ou modificação da antibioterapia. Estas amostras podem, também, ser enviadas para outros exames (por exemplo, exame citológico), se existirem diagnósticos diferenciais a considerar.

Em relação ao exame microbiológico das secreções respiratórias, deve considerar-se que um resultado positivo não distingue colonização de infecção, nem infecção traqueobrônquica de pneumonia; um resultado negativo, na ausên-

trapulmonary sites of infection must be investigated. A negative result for the most frequent multidrug-resistant microorganisms (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) is particularly significant (high negative predictive value) even with antibiotic treatment or a recent change of antibiotic, as these agents are frequently persistent and hard and slow to eradicate<sup>1</sup>.

Blood cultures are not very sensitive and, may not be representative of pulmonary sites of infection. VAP is thought to be concurrent with bacteremia in fewer than 20% of cases<sup>31</sup>. A study of 162 patients showed that bacteremia had its origin in extrapulmonary sites of infection in 27% of cases with positive blood cultures, corresponding to a positive predictive value of 73%<sup>32</sup>.

There is no consensus as to how to proceed or in what circumstances in the case of *Legionella* bacteria, although some organizations<sup>33</sup> recommend screening for antigens in the urine of all NP patients.

*What microbiological tests should be performed in the initial assessment of a patient with suspected nosocomial pneumonia?*

The participants all agreed that blood cultures must be included in the initial workup of any NP patient. They all recommended thoracentesis with pleural fluid collection in cases of pleural effusion, for both intubated and non-intubated patients.

Collection of respiratory secretion was unanimously recommended. The participants all agreed that sputum should be collected from non-intubated patients whenever possible and the risk/benefit ratio of

cia de antibioterapia ou de modificação na antibioterapia nas últimas 72 horas torna pouco provável o diagnóstico de pneumonia, devendo ser investigado foco séptico extrapulmonar. Para os microrganismos mais frequentemente multirresistentes (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*), um resultado negativo é particularmente significativo (elevado valor preditivo negativo) mesmo sob antibioterapia ou modificação recente de antibióticos, pois a persistência daqueles agentes é frequente e a sua erradicação difícil e lenta<sup>1</sup>. As hemoculturas apresentam reduzida sensibilidade e, em rigor, podem não ser representativas do foco séptico pulmonar. Estima-se que a VAP curse com bacteriemia em menos de 20% dos casos<sup>31</sup>. Num estudo envolvendo 162 doentes, constatou-se que a bacteriemia tinha origem em focos extrapulmonares em 27% dos que apresentavam hemoculturas positivas, correspondendo a um valor preditivo positivo de 73%<sup>32</sup>. Relativamente às bactérias do género *Legionella*, não é consensual o que fazer e em que circunstâncias, embora algumas organizações<sup>33</sup> recomendem a pesquisa de antígenos na urina em todos os doentes com PN.

*Quais os exames microbiológicos que devem ser efectuados na avaliação inicial do doente com suspeita de pneumonia nosocomial?*

Os participantes consideraram, por unanimidade, que as hemoculturas devem ser incluídas obrigatoriamente na abordagem diagnóstica inicial de qualquer doente com PN. A realização de toracocentese com colheita de líquido pleural, nos casos em que exista derrame pleural, foi recomendada por consenso, tanto em doentes entubados como não entubados. A colheita de secreções respiratórias foi recomendada por unanimidade. No doente não

invasive techniques should be considered on a case-by-case basis. The experts recommended BAL or PSB in intubated patients, preferably with quantitative cultures, if the procedure is feasible and the biological sample is viable (Table VI). If it is not feasible, bronchial secretions should be collected in all patients by tracheal aspirate. None of these procedures should delay the timely initiation of antibiotic treatment.

The participants agreed that requests for tests for *Legionella* species should be reserved for cases of known epidemic outbreak, contaminated water supply and immunodepressed patients.

## DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE PNEUMONIA NOSOCOMIAL

Filipe Froes, José Artur Paiva, Piedade Amaro, João Pedro Baptista, Gabriela Brum, Henrique Bento, Paula Duarte, Conceição Sousa Dias, Carlos Glória, Helena Estrada, Luís Telo, Eduardo Silva, João Gonçalves Pereira, Germano do Carmo

**Quadro VI** – Condições de exequibilidade do procedimento invasivo e de fiabilidade da amostra biológica

Requisitos técnicos	Requisitos microbiológicos
<ul style="list-style-type: none"><li>– acesso rápido a clínico capaz de realizar LBA ou EBP</li><li>– condições clínicas de realização de LBA ou EBP</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>– entrega da amostra respiratória no laboratório, imediatamente após a colheita</li><li>– processamento da amostra no laboratório, imediatamente após a sua recepção</li><li>– realização de exame directo e fornecimento dos seus resultados, pelo menos, junto com o exame cultural</li></ul>

**Table VI** – Conditions for invasive techniques and reliable biological samples

Technical requirements	Microbiological requirements
<ul style="list-style-type: none"><li>– rapid access to a physician qualified to perform BAL or PSB</li><li>– clinical conditions for performing BAL or PSB</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>– delivery of respiratory sample to laboratory immediately after collection</li><li>– laboratory processing of sample immediately after delivery</li><li>– direct examination and supplying at least results with culture exam</li></ul>

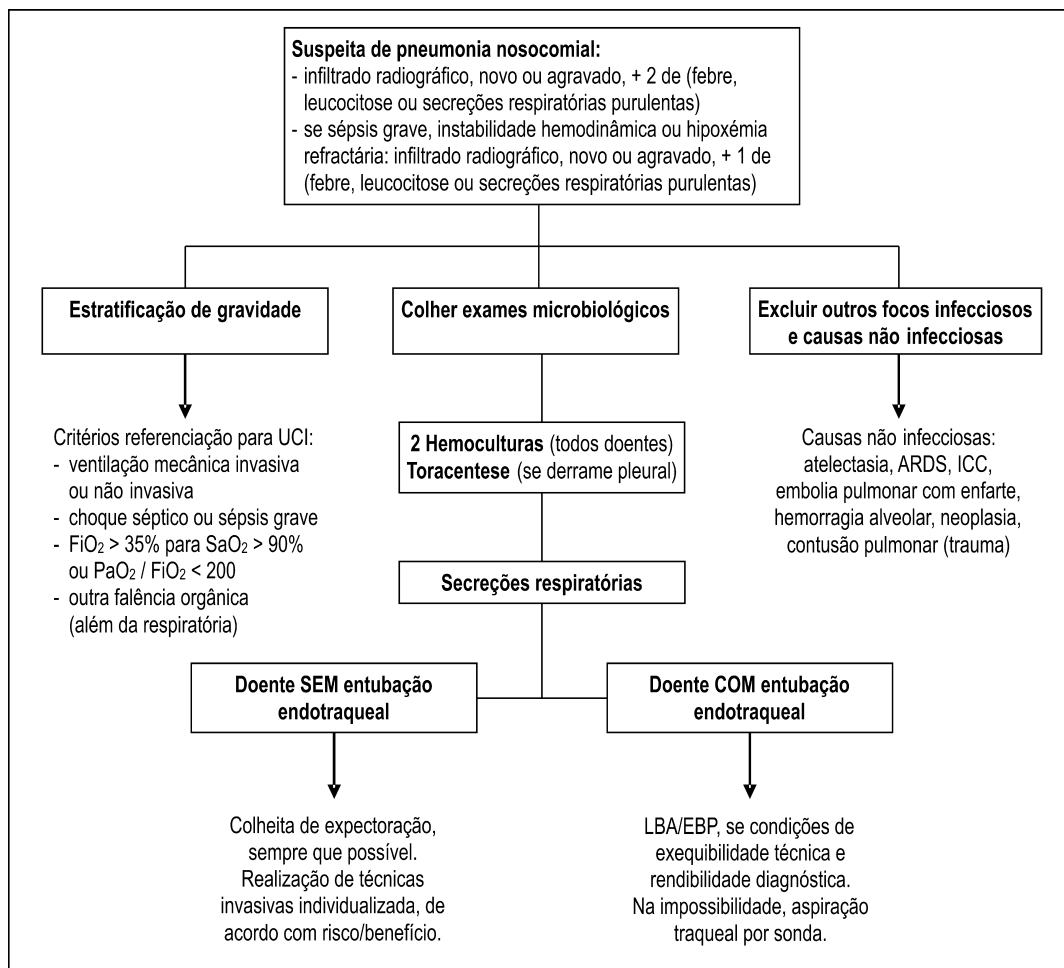
entubado, foi consensual que se deve proceder, sempre que possível, à colheita de expectoração e que deve ser ponderada, doente a doente, a relação risco/benefício da realização de técnicas invasivas. No doente entubado, se estiverem reunidas as condições de exequibilidade do procedimento e de rendibilidade da amostra biológica (Quadro VI), os peritos recomendaram a realização de LBA ou de EBP, preferencialmente com culturas quantitativas. Na impossibilidade de reunir essas condições, devem ser colhidas secreções brônquicas, por sonda de aspiração via tubo traqueal, em todos os doentes. Nenhum dos procedimentos deve prejudicar o início atempado da antibioterapia.

Foi consensual que o pedido de exames dirigidos para bactérias do género *Legionella* deve ser reservado para casos de surto epidémico conhecido, contaminação de águas de abastecimento da rede predial e doentes imunodeprimidos.

No Algoritmo 1 apresenta-se a proposta de avaliação inicial do doente com suspeita de pneumonia nosocomial.

Algorithm 1 shows the proposed initial assessment for patients with suspected nosocomial pneumonia.

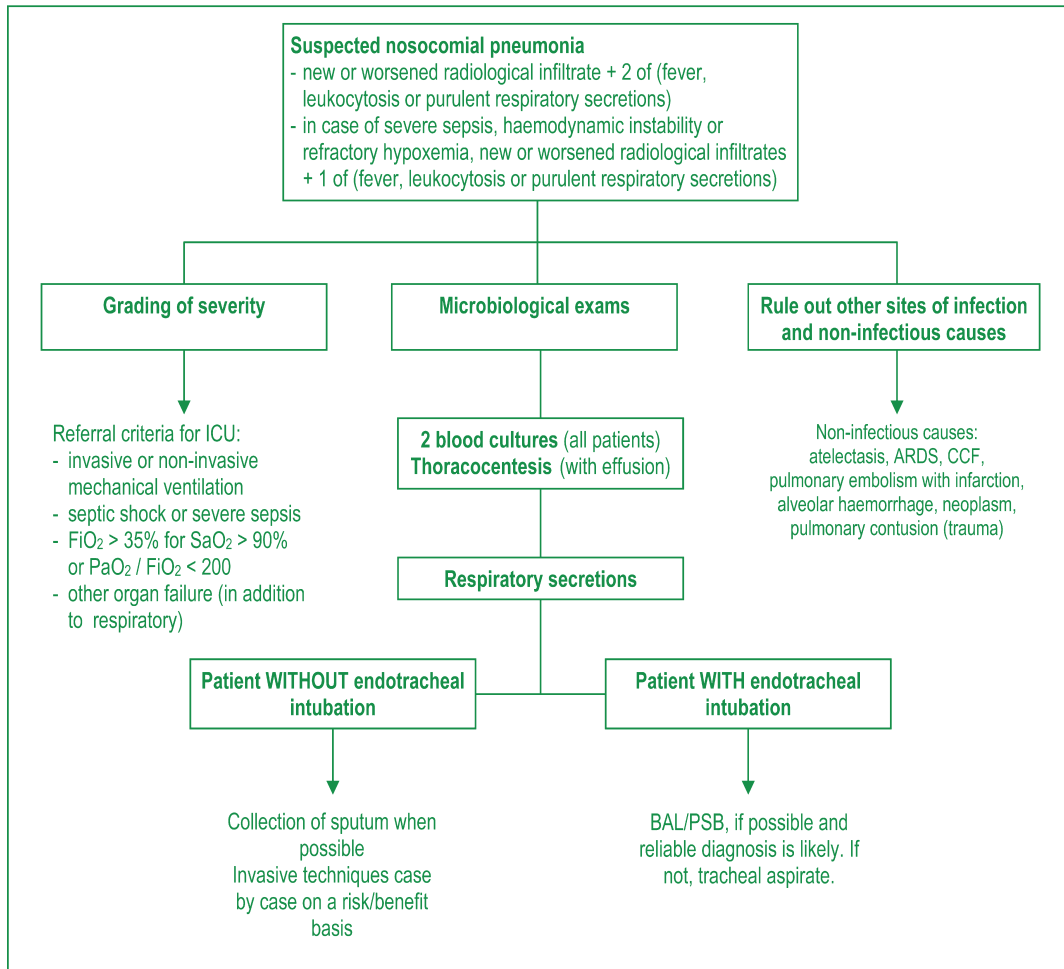
Algoritmo 1 – Diagnóstico e avaliação inicial



DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE PNEUMONIA NOSOCOMIAL

Filipe Froes, José Artur Paiva, Piedade Amaro, João Pedro Baptista, Gabriela Brum, Henrique Bento, Paula Duarte, Conceição Sousa Dias, Carlos Glória, Helena Estrada, Luís Telo, Eduardo Silva, João Gonçalves Pereira, Germano do Carmo

Algorithm 1 – Initial diagnosis and assessment



**Parte IV – Abordagem terapêutica****Princípios terapêuticos**

A terapêutica antimicrobiana inicial inadequada é um factor independente determinante da mortalidade hospitalar nos doentes com infecções graves<sup>34</sup>. Vários estudos têm demonstrado que na PN e, em particular, na VAP o tratamento empírico inicial inadequado e o atraso na instituição de terapêutica antibiótica apropriada estão relacionados de forma significativa com maior mortalidade hospitalar<sup>15,35</sup>. Por outro lado, o ajuste do antibiótico com base nos resultados dos exames microbiológicos não reduz significativamente a mortalidade hospitalar associada a terapêutica inicial inapropriada. Assim, “acertar à primeira” é o objectivo essencial da abordagem terapêutica inicial<sup>14</sup>, assente nos pressupostos que se apresentam no Quadro VII.

**Quadro VII** – Princípios da antibioterapia inicial na pneumonia nosocomial

- **Empírica:** o diagnóstico da PN é clínico com confirmação radiológica. Os resultados microbiológicos demoram 48 a 72 horas.
- **Precoce:** o início precoce tem influência prognóstica. Idealmente iniciar antibioterapia na 1.ª hora após suspeita diagnóstica, sem prejuízo da colheita de amostras microbiológicas.
- **Apropriada:** de acordo com os agentes prováveis, fazendo corresponder o antibiótico aos padrões locais de sensibilidade *in vitro* do patógeno.
- **Adequada:** não só apropriada mas, também, na dose, intervalo e via de administração correctas, com monitorização de efeitos secundários e combinada, quando indicado. Selecção e administração da antibioterapia de forma a assegurar concentrações tecidulares óptimas.
- **Maximizada:** para manter propriedades bactericidas óptimas.
- **Combinada:** em situações específicas para aumento do espectro, sinergismo ou diminuição da emergência de resistências.

**Part IV – Treatment****Therapeutic principles**

Inappropriate initial antimicrobial treatment is an independent factor for hospital mortality in patients with severe infections<sup>34</sup>. Several studies have shown that inadequate initial empiric treatment and delay in starting appropriate antibiotic treatment in NP in general and in VAP in particular are significantly related to higher hospital mortality<sup>15,35</sup>. On the other hand, adjusting the antibiotic on the basis of microbiology tests does not significantly reduce hospital mortality associated with inappropriate initial treatment. “Getting it right first time” is the essential aim of initial treatment<sup>14</sup>, based on the suppositions shown in Table VII.

**Table VII** – Principles of initial antibiotic therapy in nosocomial pneumonia

- **Empiric:** diagnosis of NP is clinical with radiological confirmation. Microbiology results take 48-72 hours.
- **Early:** early initiation influences prognosis. Antibiotic treatment should ideally be started in the 1<sup>st</sup> hour after suspected diagnosis, though microbiology samples must be taken.
- **Appropriate:** in accordance with the probable agents, matching the antibiotic to local patterns of in-vitro susceptibility of the pathogen.
- **Adequate:** not only appropriate but also with the correct dose, dosing interval and route of administration with monitoring of side effects, combined when indicated. Selection and administration of antibiotic treatment to ensure optimal tissue concentrations
- **Maximized:** to maintain optimal bactericidal properties
- **Combined:** in specific situations to enlarge the spectrum and synergism or reduce resistance.



Nos doentes com baixa suspeita de pneumonia nosocomial devem procurar-se outros focos infecciosos ou causas não infecciosas, não sendo mandatário o início precoce da antibioterapia se o doente apresentar estabilidade gasométrica e hemodinâmica.

Em múltiplos estudos com casos documentados de infecção nosocomial, a precocidade da antibioterapia adequada evitou a evolução dos quadros infecciosos para sépsis grave em cerca de 50% e diminuiu a mortalidade dos episódios de choque séptico, sépsis grave, bacteriemia e VAP<sup>15,36</sup>. A antibioterapia deve ser iniciada na primeira hora após a suspeição do quadro infeccioso, independentemente dos chamados horários de conveniência de administração. A segunda dose do fármaco poderá ser acertada de acordo com a conveniência, mas sempre por diminuição do intervalo. Para atingir rapidamente concentrações eficazes, a primeira dose do antibiótico (dose de carga) é sempre a dose máxima, independente de eventuais falências orgânicas. A administração subsequente destina-se a manter a sua concentração nos níveis desejados, dependendo assim dessas mesmas falências. Nos doentes em fase inicial de sépsis grave, há aumento do volume de distribuição e consequente redução da semivida e da concentração de pico dos antibióticos<sup>37</sup>. Como tal, para manter a eficácia terapêutica é necessário usar doses maximizadas de antibióticos<sup>38</sup>.

Para que a terapêutica seja apropriada, é crucial ter em consideração os factores de risco do doente e a ecologia de cada instituição e serviço em termos da incidência de microrganismos causais e dos padrões locais de sensibilidade e resistência aos antimicrobianos. Uma das causas frequentes de atraso na terapêutica apropriada na PN e, em particular, na VAP, é a presença de MMR<sup>39</sup>, sendo por isso muito importante prever a sua presença e instituir tratamento de

Other sites of infection or non-infectious causes should be sought in patients with low suspicion of nosocomial pneumonia. In this patients early initiation of antibiotic treatment is not mandatory if the patient's blood gases and hemodynamics are stable.

In a number of studies of documented cases of nosocomial infection, adequate early antibiotic treatment prevented severe sepsis in around 50% and reduced mortality from septic shock, severe sepsis, bacteremia and VAP<sup>15,36</sup>. Antibiotic treatment should be initiated in the first hour after suspecting infection, irrespective of so-called convenient administration schedules. The second dose of drug can be adjusted to convenience, but always by reducing the interval. To achieve optimized concentrations quickly, the first dose of antibiotic (loading dose) is always the maximum one, irrespective of possible organ failure. Subsequent administration is to maintain concentrations at desired levels and therefore depends on organ failures. For patients in the initial stage of severe sepsis, there is an increased distribution volume and consequent reduced antibiotic half-life and peak concentration<sup>37</sup>. It is therefore necessary to use maximized doses of antibiotic to maintain treatment efficacy<sup>38</sup>.

For treatment to be appropriate, it is essential to consider the patient's risk factors and the ecology of each hospital and unit in terms of the incidence of causal microorganisms and local patterns of susceptibility and resistance to antimicrobials. A common cause of delays in the appropriate treatment in NP and especially in VAP is MDR microorganisms<sup>39</sup> and it is therefore very important to predict its

acordo. No que refere ao tratamento empírico da PN, mantém-se em aberto a questão da monoterapia *versus* terapêutica combinada<sup>40</sup>. A terapêutica combinada aumenta as hipóteses de cobrir os possíveis patógenos responsáveis pela infecção, sobretudo por aumentar a probabilidade de pelo menos um antibiótico atingir níveis microbicidas adequados. Também pode diminuir o risco de aparecimento de resistências durante o tratamento, ao mesmo tempo que pode tirar partido de um eventual efeito sinérgico da associação. Por outro lado, tem inconvenientes, nomeadamente o aumento da pressão antibiótica, a potenciação de efeitos secundários e o aumento de custos. A principal razão para a utilização empírica de associação de antibióticos é a presença de factores de risco para *Pseudomonas aeruginosa* ou MRSA. As diferentes recomendações e conferências de consenso propõem, no entanto, diferentes visões sobre as razões que devem levar à introdução de terapêutica combinada.

Assim, parece haver consenso na literatura<sup>1,4,5</sup> em que:

- o tratamento antibiótico deve iniciar-se de forma empírica, precoce e por via endovenosa, incluir um ou mais antibióticos conforme existam ou não factores de risco para microrganismos multirresistentes, sempre que possível não incluir antibióticos de classes usadas recentemente e ter em conta a ecologia de cada Serviço assim como os respectivos padrões de susceptibilidade e resistência;
- devem ser usadas doses maximizadas de antibióticos, sobretudo em doentes em fase aguda de sépsis grave ou choque séptico;
- a periodicidade de administração dos antibióticos deve ser determinada com base nas suas farmacocinética e farmacodinâmica.

presence and begin treatment accordingly. The issue of monotherapy versus combined therapy remains open when it comes to empiric treatment of NP<sup>40</sup>. Combined therapy increases the chances of covering all the possible pathogens responsible for infection, particularly as it increases the likelihood of at least one antibiotic reaching adequate microbicide levels. It can also lower the risk of resistance during treatment and can simultaneously take advantage of possible combination synergy. It has its disadvantages however, as, in particular, it increases antibiotic pressure, making side effects more likely and raising costs. The main reason for the empiric use of antibiotic combinations is the existence of risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* or MRSA. Different guidelines and consensus meetings have different views on the reasons for introducing combined therapy

There seems to be a consensus in the literature<sup>1,4,5</sup> that:

- Early intravenous antibiotic treatment should be initiated empirically. It should include one or more antibiotics depending on whether or not there are risk factors for multidrug-resistant microorganisms. Whenever possible, it should not include antibiotics of a class used recently. The ecology of each unit and its respective susceptibility and resistance patterns should be taken into account.
- Maximized doses of antibiotics should be used, especially in patients in acute stages of severe sepsis or septic shock.
- Antibiotic dosing intervals should be established on the basis of drug's pharmacokinetics and pharmacodynamics.

Esta política de tratamento, que tem como objectivo fundamental “acertar à primeira”, implica que a terapêutica inicial seja muitas vezes de espectro alargado, obrigando a uma reavaliação terapêutica às 48-72 horas. Essa reavaliação deve basear-se na clínica e nos resultados dos exames microbiológicos efectuados antes do início da terapêutica e tem como objectivo a descalção terapêutica<sup>41</sup>, isto é, a redução do espectro de acção da antibioterapia, seja pela redução do número de antibióticos pela substituição de antibióticos de largo por outros de menor espectro, a diminuição da duração da antibioterapia ou a sua paragem se se concluir que não existe infecção<sup>42</sup>.

#### **Optimização serapêutica segundo critérios de farmacocinética e farmacodinâmica**

De acordo com os parâmetros de PK/PD, os antibióticos podem ser divididos em tempo dependente e concentração-dependente<sup>43</sup>. Tempo-dependente são aqueles cujo efeito bactericida depende directamente do tempo em que a sua concentração está acima de um determinado limiar, a concentração inibitória mínima ( $T > CIM$ )<sup>44</sup>. Antibióticos concentração-dependente são aqueles cuja actividade bactericida aumenta de forma directa com a concentração máxima atingida, podendo ser avaliados pela concentração de pico a dividir pela CIM (Pico/CIM) ou pela área debaixo da curva concentração-tempo e a CIM (AUC/CIM)<sup>44</sup>.

Desta forma, é possível maximizar a eficácia bactericida pela optimização do esquema posológico. Nos antibióticos tempo-dependente, a optimização terapêutica obtém-se reduzindo o intervalo entre as administrações ou administrando-os em perfusão prolongada ou contínua, de acordo com a estabilidade de cada antibiótico<sup>45</sup>. Nos antibióticos con-

The main aim of this treatment policy is to “get it right first time” and this means that initial treatment is often broad-spectrum and treatment has to be reassessed at 48-72 hours. This reassessment should be based on clinical evolution and the results of microbiology tests conducted before the beginning of treatment. Its aim is treatment de-escalation<sup>41</sup>, i.e. a narrowing of the antibiotic treatment spectrum by reducing the number of antibiotics, by replacing broad-spectrum by narrower-spectrum antibiotics, reducing the duration of antibiotic treatment or discontinuing it if no infection is found<sup>42</sup>.

#### **Optimizing treatment according to pharmacokinetic and pharmacodynamic criteria**

According to PK/PD parameters, antibiotics can be divided into time-dependent and concentration-dependent<sup>43</sup>. Time-dependent antibiotics are those whose bactericidal effect depends directly on the time in which their concentration is above a certain threshold, the minimum inhibitory concentration ( $T > MIC$ )<sup>44</sup>. Concentration-dependent antibiotics are those whose bactericidal effect increases directly with the maximum concentration reached and can be evaluated by peak concentration divided by MIC (Peak/MIC) or by the area under the time-concentration curve and MIC (AUC/MIC)<sup>44</sup>.

In this way it is possible to maximize bactericidal efficacy by optimizing the dosage schedule. Optimized treatment with time-dependent antibiotics is achieved by reducing the interval between doses or administering them by prolonged or continuous infusion, according with each antibiotic stability<sup>45</sup>. Concentration-dependent antibiotics

centração-dependente, devem utilizar-se doses elevadas com intervalo alargado.

No Quadro VIII apresentam-se as doses dos antibióticos e respectivos regimes de administração otimizados segundo os parâmetros de PK/PD (adaptado de <sup>46,47,48,49,50,51,52,53</sup>). O cálculo das doses dos aminoglicosídeos baseia-se no peso ideal<sup>54</sup> e a dose inicial é independente da função renal do doente. Alguns antibióticos mais antigos, nomeadamente a colistina, estão insuficientemente estudados do ponto de vista farmacodinâmico, pelo que o seu esquema posológico é completamente empírico. Trata-se provavelmente de um antibiótico Pico/CIM dependente, mas esse facto não está completamente documentado<sup>55,56</sup>.

Nem todos os antibióticos tempo-dependentes podem ser administrados em perfusão contínua, como é o caso dos carbapenemes, que só são estáveis até 3 horas após a reconstituição. A perfusão contínua de antibióticos exige cateter venoso central e, geralmente, lúmen dedicado. No Quadro IX apresentam-se os esquemas propostos de administração de antibióticos em perfusão contínua.

No Quadro X apresenta-se um esquema de administração de vancomicina em perfusão contínua. Este esquema tem como objectivo a manutenção de níveis séricos entre os 20-25 g/μl e inicia-se com a administração de uma dose de carga de 1000 a 1500 mg, segundo o peso do doente e durante uma hora, qualquer que seja a função renal do doente (adaptado de <sup>57</sup>). O fabricante da vancomicina original não garante a estabilidade do fármaco em concentrações superiores a 10 mg por ml (500 mg em 50 ml). Em algumas UCI e à sua responsabilidade, utilizam-se reconstituições diferentes de vancomicina com maiores concentrações, por exemplo 1 a 2 gramas em 50 ml de D5W ou soro fisiológico.

should be used at higher doses and longer intervals.

Table VIII shows the doses of antibiotics and their administration schedules according to PK/PD parameters (adapted from <sup>46,47,48,49,50,51,52,53</sup>). Aminoglycosides dosing is based on ideal weight<sup>54</sup> and the initial dose is irrespective of the patient's kidney function. The pharmacodynamics of some older antibiotics, such as colistin, have not been sufficiently documented and so their dosage schedule is entirely empiric. It is probably a Peak/MIC dependent antibiotic, though this has not been fully documented<sup>55,56</sup>.

Not all time-dependent antibiotics can be administered in continuous infusion, e.g. carbapenems, which are only stable up to 3 hours after reconstitution. Continuous infusion of antibiotics requires a central line and usually a dedicated lumen. Table IX shows some of the proposed continuous infusion antibiotic schedules.

Table X shows an administration scheme for vancomycin by continuous infusion. The scheme aims to maintain serum concentrations at 2025 mg/ml and starts with a loading dose of 1,000-1,500 mg, depending in the patient's weight, over an hour, irrespective of the patient's kidney function (adapted from <sup>57</sup>). Vancomycin's original manufacturer does not guarantee the drug's stability in concentrations above 10 mg per ml (500 mg in 50 ml). Some ICUs, based on their own judgment, use different reconstitutions of vancomycin with higher concentrations, for example 1-2 grams in 50 ml of D5W or saline solution.

The pharmaceutical departments of some hospitals have computer programs for pre-

## DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE PNEUMONIA NOSOCOMIAL

Filipe Froes, José Artur Paiva, Piedade Amaro, João Pedro Baptista, Gabriela Brum, Henrique Bento, Paula Duarte, Conceição Sousa Dias, Carlos Glória, Helena Estrada, Luís Telo, Eduardo Silva, João Gonçalves Pereira, Germano do Carmo

**Quadro VIII** – Doses e administração endovenosa de antibióticos segundo critérios PK/PD

<b>Antibióticos tempo-dependentes (T&gt;CIM dependente)</b>				
<b>Fármaco</b>	<b>Dose de carga</b>	<b>Dose diária</b>	<b>Optimização</b>	<b>Ajuste</b>
Amoxicilina +ácido clavulânico	2,2 g (em 60')	2,2 g de 8-8 h	perfusão lenta de 1 a 3 horas	insuficiência renal
Cefepima	2 g (em 30')	4-6 g/dia	perfusão contínua	insuficiência renal
Cefotaxima	2 g (em 30')	8-12 g/dia	perfusão contínua	insuficiência renal ou hepática grave
Ceftazidima	2 g (em 30')	6 g/dia	perfusão contínua	insuficiência renal
Ceftriaxona	2 g (em 30')	1-2 g de 12-12 horas	intervalo de 8-8 horas	não
Cefuroxima	1,5 g (em 30')	4,5 g/dia	perfusão contínua	insuficiência renal
Flucloxacilina	2 g (em 30')	8-12 g/dia	perfusão contínua	não
Imipenem	1 g (em 3h)	1 g de 8-8 horas	perfusão 3 horas	insuf. renal; não usar se insuf. renal terminal
Meropenem-1-2 g (em 3h)	1-2 g de 8-8 horas	perfusão 3 horas	insuficiência renal	
Piperacilina+ tazobactam	4,5 g (em 30')	18 g / dia	perfusão contínua	insuficiência renal
Vancomicina (ver Quadro X)	1 a 1,5 g (em 60')	para manter níveis entre 20-25 µg/ml	perfusão contínua	insuficiência renal
<b>Antibióticos concentração-dependentes (Pico/CIM dependente)</b>				
<b>Aminoglicosídeos</b>	<b>Dose inicial</b>	<b>Pico (dose de intervalo alargado)</b>	<b>Vale (dose de intervalo alargado)</b>	<b>Vale (na insuf. renal)</b>
Amicacina	15-20 mg/Kg	50-60 µg/ml	0,5-1 µg/ml	1-2 µg/ml
Gentamicina	7 mg/Kg	16-24 µg/ml	0,5-1 µg/ml	1-2 µg/ml
Netilmicina	6,5 mg/Kg	22-30 µg/ml	0,5-1 µg/ml	1-2 µg/ml
Tobramicina	7 mg/Kg	16-24 µg/ml	0,5-1 µg/ml	1-2 µg/ml
<b>Observações:</b> Os aminoglicosídeos devem ser administrados preferencialmente em 30 minutos, mas em caso de dose elevada (≥ 4 ampolas) podem ser administrados em 60 minutos; a sua posologia deve ser ajustada de acordo com os níveis séricos; a concentração pico é medida 30 minutos após o fim da administração do antibiótico e o vale após um intervalo mínimo de 18 horas. O cálculo da dose dos aminoglicosídeos baseia-se no peso ideal: se o peso real for menor que o peso ideal, usa-se o peso real; se o peso real for maior do que o peso ideal, usa-se o peso ideal mais 25% da diferença entre o peso real e o ideal. A dose inicial é independente do valor de depuração renal.				
<b>Antibióticos concentração-dependentes (AUC/CIM dependente)</b>				
<b>Fármacos</b>	<b>Dose</b>	<b>Tempo administração</b>	<b>Intervalo</b>	<b>Ajuste</b>
Ciprofloxacina	400 mg	1 hora	12-12 ou 8-8 horas	insuficiência renal
Levofloxacina	750 mg	1 hora	diário (ou 500 mg 12-12 h)	insuficiência renal
Linezolid	600 mg	1 hora	12-12 horas	não
<b>Outros antibióticos</b>				
<b>Fármacos</b>	<b>Dose</b>	<b>Tempo administração</b>	<b>Intervalo</b>	<b>Ajuste</b>
Colistimetato (pró-droga da colistina):				
– Colomycin (Dinamarca)	Se peso ≤60 kg: 6 mg/kg/dia (75 000 U/Kg/dia); Se peso > 60 kg: 480 mg/ dia (6 MU/dia)	1 hora	8-8 horas	insuficiência renal
– Coly-Mycin(EUA)	Se peso ≤60 kg: 13,3 mg/kg/dia; Se peso > 60 kg: 800 mg/dia	1 hora	8-8 horas	insuficiência renal

**Table VIII** – Doses and intravenous administration of antibiotics according to PK/PD criteria

Time-dependant antibiotics (T>MIC dependent)				
Drug	Loading dose	Daily dose	Optimisation	Adjustment
Amoxicilin + clavulanic acid	2.2 g (in 60')	2.2 g every 8 hrs	slow infusion over 1 to 3 hours	kidney failure
Cefepime	2 g (in 30')	4-6 g/day	continuous infusion	kidney failure
Cefotaxime	2 g (in 30')	8-12 g/day	continuous infusion	severe liver or kidney failure
Ceftazidime	2 g (in 30')	6 g/day	continuous infusion	kidney failure
Ceftriaxone	2 g (in 30')	1-2 g every 12 hrs	Every 8 hoursals	no
Cefuroxime	1.5 g (in 30')	4.5 g/day	continuous infusion	kidney failure
Flucloxacilline	2 g (in 30')	8-12 g/day	continuous infusion	no
Imipenem	1 g (in 3h)	1 g every 8 hrs	3 hours infusion	kidney failure; do not use in terminal kidney failure
Meropenem	1-2 g (in 3h)	1-2 g every 8 hrs	3 hours infusion	kidney failure
Piperacillin + tazobactam	4.5 g (in 30')	18 g / day	continuous infusion	kidney failure
Vancomycin (see Table X)	1 – 1.5 g (in 60')	To maintain levels between 20-25 µg/ml	continuous infusion	kidney failure
Concentration-dependent antibiotics (Peak/MIC dependent)				
Aminoglycosides	Initial dose	Peak (extended interval dose)	Trough (extended interval dose)	Trough (in kidney failure)
Amikacin	15-20 mg/Kg	50-60 µg/ml	0.5-1 µg/ml	1-2 µg/ml
Gentamicin	7 mg/Kg	16-24 µg/ml	0.5-1 µg/ml	1-2 µg/ml
Netilmicin	6.5 mg/Kg	22-30 µg/ml	0.5-1 µg/ml	1-2 µg/ml
Tobramycin	7 mg/Kg	16-24 µg/ml	0.5-1 µg/ml	1-2 µg/ml
<b>Remarks:</b> Aminoglycosides should ideally be given over 30 minutes, but high doses ( $\geq 4$ ampoules) can be given over 60 minutes. Dose should be adjusted in accordance with serum levels. Peak concentration is measured 30 minutes after administration and trough after a minimum of 18 hours. Dosing of aminoglycosides is based on ideal weight. If real weight is lower than ideal weight, use real weight. If real weight is more than ideal weight, use ideal plus 25% of the difference between real and ideal weight. Initial dose is independent of the value of renal clearance..				
Concentration-dependent antibiotics (AUC/MIC dependent)				
Drug	Dose	Administration time	Interval	Adjustment
Ciprofloxacin	400 mg	1 hour	Every 12 or every 8 hrs	kidney failure
Levofloxacin	750 mg	1 hour	Daily (or 500 mg every 12 hrs)	kidney failure
Linezolid	600 mg	1 hour	Every 12 hours	no
Other antibiotics				
Drugs	Dose	Administration time	Interval	Adjustment
Colistimethate (colistin prodrug):				
– Colomycin (Denmark)	If weight $\leq 60$ kg: 6 mg/kg/day (75.000 U/kg/day); If weight > 60 kg: 480 mg/ day (6 MU/day)	1 hour	Every 8 hrs	kidney failure
– Coly-Mycin (USA)	If weight $\leq 60$ kg: 13.3 mg/kg/day; If weight > 60 kg: 800 mg/day	1 hour	Every 8 hrs	kidney failure

## DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE PNEUMONIA NOSOCOMIAL

Filipe Froes, José Artur Paiva, Piedade Amaro, João Pedro Baptista, Gabriela Brum, Henrique Bento, Paula Duarte, Conceição Sousa Dias, Carlos Glória, Helena Estrada, Luís Telo, Eduardo Silva, João Gonçalves Pereira, Germano do Carmo

**Quadro IX** – Administração endovenosa de antibióticos em perfusão contínua

Fármaco	Dose de carga	Reconstituição	Débito da perfusão	Dose recomendada
Cefepima	2 g (em 30')	2 g / 50 ml (SF ou D5W)	4,2 ml/h (ou 6,3 ml/h)	4 a 6 g/dia
Cefotaxima	2 g (em 30')	2 g / 50 ml (SF ou D5W)	8,3 ml/h (ou 12,5 ml/h)	8 a 12 g/dia
Ceftazidima	2 g (em 30')	2 g / 50 ml (SF ou D5W)	6,3 ml/h	6 g/dia
Cefuroxima	1,5 g (em 30')	1,5 g / 50 ml (SF ou D5W)	6,3 ml/h	4,5 g/dia
Flucloxacilina	2 g (em 30')	2 g / 50 ml (SF ou D5W)	8,3 ml/h (até 12,5 cc/h)	8 a 12 g/dia
Penicilina G	3 000 000 U (30')	12 000 000 U / 500 ml (SF)	42 ml/h	24 000 000 U/dia
Piperacilina + tazobactam	4,5 g (em 30')	4,5 g / 50 ml (SF ou D5W)	8,3 ml/h	18 g/dia
Vancomicina	1 a 1,5 g (em 60')	500 mg / 50 ml (SF ou D5W)	variável	ver Quadro X

**Observações:** As doses indicadas aplicam-se a situações de função renal normal; na insuficiência renal, ajustar a dose diária de acordo com a depuração estimada do fármaco. (SF – soro fisiológico; D5W – dextrose 5% H<sub>2</sub>O)

**Table IX** – Continuous intravenous infusion of antibiotics

Drug	Loading dose	Reconstitution	Infusion output	Recommended dose
Cefepime	2 g (in 30')	2 g / 50 ml (SS or D5W)	4.2 ml/h (or 6.3 ml/h)	4 – 6 g/day
Cefotaxime	2 g (in 30')	2 g / 50 ml (SS or D5W)	8.3 ml/h (or 12.5 ml/h)	8 – 12 g/day
Ceftazidime	2 g (in 30')	2 g / 50 ml (SS or D5W)	6.3 ml/h	6 g/day
Cefuroxime	1.5 g (in 30')	1.5 g / 50 ml (SS or D5W)	6.3 ml/h	4.5 g/day
Flucloxacilline	2 g (in 30')	2 g / 50 ml (SS or D5W)	8.3 ml/h (up to 12.5 cc/h)	8 – 12 g/day
Penicillin G	3 000 000 U (30')	12 000 000 U / 500 ml (SS)	42 ml/h	24 000 000 U/day
Piperacillin + tazobactam	4.5 g (in 30')	4.5 g / 50 ml (SS or D5W)	8.3 ml/h	18 g/day
Vancomycin	1 – 1.5 g (in 60')	500 mg / 50 ml (SS or D5W)	variable	See Table X

**Remarks:** The doses indicated apply to normal kidney function. In cases of kidney failure, adjust the dose according to the drug's estimated clearance. (SS – saline solution; D5W – dextrose 5% H<sub>2</sub>O)

Nos serviços farmacêuticos de alguns hospitais, estão disponíveis programas informáticos de apoio à prescrição antibiótica, com cálculo de variáveis de farmacocinética e farmacodinâmica, que poderão ser úteis no acerto das doses de aminoglicosídeos e vancomicina.

scribing antibiotics. They calculate pharmacokinetic and pharmacodynamic variables that may be useful in adjusting doses of aminoglycosides and vancomycin.

**Tabela X** – Administração endovenosa de vancomicina em perfusão contínua

Início da administração – 1 <sup>as</sup> 12 horas (reconstituição 500 mg / 50 ml SF ou D5W)				
Dose de carga Dose inicial de 1,0 g se peso ≤ 65 kg ou 1,5 g se peso > 65 kg, em 1 hora	Perfusão contínua de vancomicina (ajustada à depuração de creatinina)			Doseamento dos níveis séricos de vancomicina 12 h após início da perfusão
	Depuração creatinina	Dose diária equivalente	Débito (500 mg / 50 ml)	
	>50 ml/min	2,0 g/dia	8,3 ml/h	
	20-50 ml/min	1,5 g/dia	6,3 ml/h	
	10-20 ml/min	1,0 g/dia	4,2 ml/h	
	<10 ml/min	500 mg/dia	2,1 ml/h	
	Hemofiltração venovenosa contínua	1,0 g/dia	4,2 ml/h	
Acerto da administração segundo níveis séricos (objectivo: 20-25 g/ml)				
Níveis séricos	Acerto de dose		Novo doseamento	
< 15 µg/ml	aumentar a dose 500 mg (2,1 ml/h)		após 6 horas	
15-20 µg/ml	aumentar a dose 250 mg (1,0 ml/h)		após 6 a 12 horas	
20-25 µg/ml	manter a dose		após 12 a 24 horas	
25-30 µg/ml	diminuir a dose 500 mg (2,1 ml/h); se 500 mg/d diminuir para 250 mg/d; se 250 mg/d, parar 6 h e repetir doseamento		após 6 a 12 horas após 6 a 12 horas após 6 horas	
> 30 µg/ml	parar 6 horas e repetir doseamento		após 6 horas	

**Table X** – Continuous intravenous infusion of vancomycin

Start of administration – 1 <sup>st</sup> 12 hours (reconstitution 500 mg / 50 ml SS or D5W)				
Loading dose Initial dose of 1.0 g if weight ≤ 65 Kg or 1.5 g if weight > 65 Kg in 1 hour	Continuous infusion of vancomycin (adjusted for creatine clearance)			Vancomycin serum concentrations assay 12 hrs after initiating infusion
	Creatine clearance	Equivalent daily dose	Debit (500 mg / 50 ml)	
	>50 ml/min	2.0 g/day	8.3 ml/h	
	20-50 ml/min	1.5 g/day	6.3 ml/h	
	10-20 ml/min	1.0 g/day	4.2 ml/h	
	<10 ml/min	500 mg/day	2.1 ml/h	
	Continuous veno- -venous haemofiltration	1.0 g/day	4.2 ml/h	
Adjusting administration in accordance to serum concentrations (target: 20-25 mg/ml)				
Serum levels	Dose adjustment		Assay	
< 15 µg/ml	increase dose 500 mg (2.1 ml/h)		after 6 hours	
15-20 µg/ml	increase dose 250 mg (1.0 ml/h)		after 6 – 12 hours	
20-25 µg/ml	maintain dose		after 12 -24 hours	
25-30 µg/ml	reduce dose 500 mg (2,1 ml/h); if 500 mg/d decrease to 250 mg/d; if 250 mg/d, stop 6 hrs and repeat dose		after 6 – 12 hours after 6 – 12 hours after 6 hours	
> 30 µg/ml	stop 6 hrs and repeat dose		after 6 hours	



### **Terapêutica empírica da pneumonia nosocomial sem factores de risco para microrganismos específicos**

Na ausência de factores de risco para MDR ou bactérias do género *Legionella*, as últimas recomendações advogam a utilização de monoterapia antibiótica<sup>1,4,5</sup>.

*Como se deve tratar empíricamente a PN sem factores de risco para microrganismos específicos?*

Uma vez que são infecções endógenas primárias, os participantes recomendaram como terapêutica empírica inicial a amoxicilina com ácido clavulânico. Alternativas válidas são cefalosporinas de terceira geração sem actividade antipseudomonas. Em doentes com hipersensibilidade a beta-lactâmicos deverá usar-se uma fluoroquinolona de terceira geração.

### **Terapêutica empírica da pneumonia nosocomial na presença de factores de risco para microrganismos específicos**

Na abordagem terapêutica empírica da PN foram considerados factores de risco para *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA, *Acinetobacter baumannii* e *Legionella*.

### **Factores de risco para microrganismos multirresistentes**

No Quadro XI apresentam-se os factores de risco para MDR tidos em consideração na elaboração do questionário distribuído aos participantes. De modo a facilitar a discussão, seleccionaram-se os factores de risco considerados mais importantes e relevantes.

### **Empiric treatment of nosocomial pneumonia with no risk factors for specific microorganisms**

If there are no risk factors for MDR bacteria or *Legionella* species, latest guidelines recommend a single antibiotic<sup>1,4,5</sup>.

*What is the best empiric treatment for NP with no risk factors for specific microorganisms?*

As it is a primary endogenous infection, the participants recommended amoxicillin and clavulanic acid as initial empiric treatment. Third-generation cephalosporin with no anti-pseudomonal activity is a valid alternative. Patients with beta-lactam allergy should be given a third generation fluoroquinolone.

### **Empiric treatment of nosocomial pneumonia with risk factors for specific microorganisms**

Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA, *Acinetobacter baumannii* and *Legionella* were considered in the empiric treatment of NP.

### **Risk factors for multidrug-resistant microorganisms**

Table XI shows the risk factors for MDR bacteria considered in preparing the questionnaire distributed to the participants. For ease of discussion, we have selected the most important and pertinent risk factors.

**Quadro XI** – Factores de risco para MMR utilizados no inquérito

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MRSA	<i>Acinetobacter baumannii</i>
– Pneumonia tardia	– Pneumonia tardia	– Pneumonia tardia
– Antibioterapia prévia	– Antibioterapia prévia	– Antibioterapia prévia
– Imunossupressão (incluindo corticoterapia)	– Imunossupressão (incluindo corticoterapia)	– Elevada prevalência de infecção por <i>Acinetobacter</i> no serviço ou UCI
– Alterações estruturais pulmonares, incluindo DPOC grave (FEV1<30% teórico)	– Alterações estruturais pulmonares, incluindo DPOC grave (FEV1<30% teórico)	
– Elevada prevalência de infecção por <i>Pseudomonas</i> no serviço ou UCI	– Elevada prevalência de infecção por MRSA no serviço ou UCI	

**Table XI** – The MMR risk factors used in the survey

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MRSA	<i>Acinetobacter baumannii</i>
– Late-onset pneumonia	– Late-onset pneumonia	– Late-onset pneumonia
– Prior antibiotic treatment	– Prior antibiotic treatment	– Prior antibiotic treatment
– Immunosuppression (including corticotherapy)	– Immunosuppression (including corticotherapy)	– High prevalence of <i>Acinetobacter</i> infection in the ward or ICU
– Structural lung disease, including severe COPD (FEV1<30% theoretical)	– Structural lung disease, including severe COPD (FEV1<30% theoretical)	
– High prevalence of <i>Pseudomonas</i> infection in the Unit or ICU	– High prevalence of MRSA infection in the ward or ICU	

***Antibioterapia prévia?***

Todas as classes de antibióticos têm o potencial de induzir resistências microbianas. Esse potencial é variável entre as diferentes classes de antibióticos e entre diferentes antibióticos da mesma classe<sup>4</sup>. A indução de resistências resulta sobretudo da utilização inadequada e prolongada dos antibióticos e não do seu espectro de acção<sup>4</sup>, admitindo-se que a administração de fármacos antimicrobianos por um período até 48 horas, por exemplo em profilaxia, não apresenta um risco significativo de indução de resistências<sup>4</sup>. Além do antibiótico utilizado, o impacto da antibioterapia também varia de acordo com os microrganismos e o estado de imunocompe-

***Previous antibiotic treatment?***

All classes of antibiotics are capable of inducing microbial resistance. This potential varies from one class to another and between different antibiotics in the same class<sup>4</sup>. Induced resistance is mainly caused by inadequate and prolonged use of antibiotics and not by their spectrum of action<sup>4</sup>, though administering antibiotics for 48 hours as prophylaxis, for example, does not involve a significant risk of inducing resistance<sup>4</sup>. In addition to the antibiotic used, the impact of antibiotic treatment also varies in accordance with the microorganism and the host's immunocompe-

tência do hospedeiro. Relativamente à indução de resistências no pneumococo, o efeito das fluoroquinolonas e dos macrólidos é mais persistente do que o dos beta lactâmicos. Nos doentes imunodeprimidos, o efeito de indução de resistências bacterianas é mais duradouro do que nos imunocompetentes.

No documento da ATS/IDSA<sup>1</sup>, a antibioterapia administrada nos três meses anteriores ao episódio actual de PN é considerada um factor de risco para MMR. No documento das Sociedades Espanholas de Pneumologia, Medicina Intensiva e Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica<sup>5</sup> só é valorizada a antibioterapia nos últimos 15 dias. Vários autores manifestaram a preocupação de que, na avaliação da história de antibioterapia, a utilização de um período de tempo muito alargado pode sobrevalorizar este factor de risco e condicionar uma utilização excessiva de antimicrobianos de largo espectro na prescrição empírica inicial.

Todos os participantes realçaram a importância da história pregressa de antibioterapia nos doentes com PN. Na resposta à questão sobre a valorização da duração do período livre de antibioterapia prévia à infecção actual, não se verificou consenso. Sete dos participantes votaram no período de três meses, e quatro no período de 15 dias. Na ausência de consenso, a duração do período entre a última administração de antibioterapia e a PN actual deve ser valorizada individualmente, atendendo nomeadamente às características do hospedeiro, aos microorganismos mais provavelmente implicados e aos antibióticos utilizados.

### ***Pseudomonas aeruginosa***

Os principais factores de risco para pneumonia a *Pseudomonas aeruginosa* são a duração prolongada da ventilação mecânica ou da hospitalização e o uso prévio de antibióticos<sup>58,59,60,61,62,63</sup>. A anti-

tence status. The effect of fluoroquinolones and macrolides is more persistent in inducing pneumococcal resistance than that of betalactams. The effect of bacterial resistance in immunodepressed patients lasts longer than in immunocompetent patients

According to the ATS/IDSA document<sup>1</sup> antibiotic treatment administered in the three months prior to the current NP episode is considered an MDR bacteria risk factor. The guidelines from the Spanish Pulmonology Society, Intensive Medicine Society and Infectious Disease and Clinical Microbiology Society<sup>5</sup> only mention antibiotic treatment in the preceding two weeks. Several authors have expressed concern that, in assessing antibiotic treatment history, use over a prolonged period can exaggerate this risk factor and result in excessive use of broad-spectrum antimicrobials in initial empiric treatment.

All the participants stressed the importance of a history of prior antibiotic treatment in NP patients. There was no consensus on the antibiotic treatment-free period before the current infection. Seven of the participants chose three months and four chose two weeks. In the absence of consensus, the time between the last administration of antibiotics and current NP must be chosen individually on the basis of the host's characteristics, the most likely microorganisms and the antibiotics used.

### ***Pseudomonas aeruginosa***

The main risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia are prolonged mechanical ventilation or hospitalization and prior antibiotic use<sup>58,59,60,61,62,63</sup>. Previous antibiot-

bioterapia prévia, ao exercer uma pressão seletiva na flora endógena do doente, favorece a colonização por agentes multirresistentes, nomeadamente a nível da faringe, que em situação de doença grave ou presença de entubação endotraqueal vão ser aspirados. O desequilíbrio entre o volume do inóculo e as defesas do hospedeiro pode provocar pneumonia.

A *Pseudomonas aeruginosa* é um patógeno conhecido como agente de infeções graves nos doentes submetidos a ventilação invasiva e doentes imunocomprometidos, em particular nos submetidos a transplante, neutropénicos ou com infeção VIH<sup>1,64,65,66,67</sup>.

A admissão hospitalar prévia e a existência de co-morbilidades pulmonares incluindo a doença pulmonar obstrutiva grave (FEV1 < 30% teórico), a fibrose quística e outras doenças estruturais pulmonares, foram identificadas como principais factores de risco para pneumonia a *Pseudomonas aeruginosa*<sup>62,63</sup>, mesmo quando é adquirida na comunidade<sup>68,69,70</sup>. Em estudos efectuados em doentes com DPOC, Groenewegen e colaboradores<sup>71</sup> verificaram que 50% dos doentes admitidos no hospital por exacerbação aguda da DPOC apresentavam infeção bacteriana, e a *Pseudomonas aeruginosa* foi isolada em 15% dos casos de infeção documentada, sendo o terceiro agente mais frequente. A *Pseudomonas aeruginosa* foi também o agente mais frequente da pneumonia associada à ventilação em doentes com DPOC, embora a maioria destas pneumonias tenham ocorrido tardiamente no internamento hospitalar e estes doentes tenham maior taxa de antibioterapia prévia<sup>72</sup>.

Múltiplos antibióticos podem ser utilizados para cobertura antipseudomonas, nomeadamente beta-lactâmicos (piperacilina+tazobactam, ceftazidima, cefepima, imipenem ou meropenem), aminoglicosídeos e quinolonas (ciprofloxacina e levofloxacina). A levofloxacina tem menor

ic treatment exerts selective pressure on the patient's endogenous flora, favoring colonization by multidrug-resistant agents, particularly in the pharynx, that in cases of serious illness or endotracheal intubation can be aspirated. An imbalance between inoculum volume and the host's defenses can cause pneumonia

*Pseudomonas aeruginosa* is known as causing serious infections in patients under invasive ventilation and immunocompromised patients, particularly transplant patients, those with neutropenia or those with HIV infection<sup>1,64,65,66,67</sup>.

Previous hospitalization and existing pulmonary co-morbidities, including severe pulmonary obstructive disease (FEV1 < 30% predicted), cystic fibrosis and other structural lung diseases have been identified as main risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia<sup>62,63</sup>, even when community acquired<sup>68,69,70</sup>. In studies of COPD patients, Groenewegen *et al*<sup>71</sup> found that 50% of patients hospitalized for acute exacerbation of COPD presented bacterial infection, and *Pseudomonas aeruginosa* was the third most common cause, being isolated in 15% of the documented cases of infection. *Pseudomonas aeruginosa* was also the most frequent cause of VAP in COPD patients, although most of these cases occurred late in hospitalization and these patients have a higher rate of prior antibiotic treatment<sup>72</sup>.

Multiple antibiotics can be used for antipseudomonal coverage, including beta-lactams (piperacillin+tazobactam, ceftazidime, cefepime, imipenem or meropenem), aminoglycosides and quinolones (ciprofloxacin and levofloxacin). Levofloxacin has lower anti-pseudomonal activity than cipro-

actividade antipseudomonas do que a ciprofloxacina. Devem evitar-se associações de antibióticos do mesmo grupo, como dois beta-lactâmicos, que, além de potenciarem os efeitos adversos, podem induzir betalactamases cromossómicas e/ou bombas de efluxo que inactivam ambos os antibióticos. A escolha deve basear-se no perfil local de resistências aos antimicrobianos e nas antibioterapias previamente realizadas nesse doente.

O tratamento mais recomendado é a associação de um beta-lactâmico com actividade antipseudomonas, com um aminoglicosídeo ou com ciprofloxacina<sup>4,5</sup>. Dada a possibilidade de aparecimento de resistências cruzadas entre a ciprofloxacina e os carbapenems, para além da crescente resistência dos microrganismos às quinolonas devida à sua prescrição generalizada e indevida, a associação de um beta-lactâmico com uma quinolona com actividade antipseudomonas deve ser reservada para terapêutica alternativa, de recurso ou para doentes com insuficiência renal<sup>5</sup>.

### **Quando e como tratar empiricamente *Pseudomonas aeruginosa*?**

Houve consenso que deveria ser efectuada terapêutica empírica combinada para *Pseudomonas aeruginosa* na PN tardia e que não seria de cobrir empiricamente esse agente na pneumonia de início precoce apenas por haver elevada prevalência desse agente no serviço ou unidade. A imunossupressão foi considerada por todos os participantes como factor de risco para PN por *P. aeruginosa*. Também foi consensual que deveria ser coberto este agente na existência de doença pulmonar estrutural e/ou DPOC grave.

Chegou-se também a consenso relativamente à necessidade de terapêutica empírica para *Pseudomonas aeruginosa* nos doentes com PN

floxacin. Combination of antibiotics of the same group, such as two beta-lactams, should be avoided as, in addition to exacerbating adverse effects, it can induce chromosomal beta-lactamases and/or efflux pumps, rendering both antibiotics inactive. Choice must be based on the local profile of antimicrobial resistance and the patient's prior antibiotic treatment

The most recommended treatment is a combination of a beta-lactam with antipseudomonal activity and an aminoglycoside or ciprofloxacin<sup>4,5</sup>. Given the possibility of cross resistance between ciprofloxacin and carbapenems, in addition to the increasing resistance of microorganisms to quinolones due to widespread, unnecessary prescription, the combination of a beta-lactam and a quinolone with anti-pseudomonal activity should be reserved as an alternative treatment or for kidney failure patients<sup>5</sup>.

### **When and how should we treat *Pseudomonas aeruginosa* empirically?**

The participants agreed that combined empiric treatment for *Pseudomonas aeruginosa* should be given in late-onset NP and that the agent should not be given empiric coverage in early-onset NP just because there was a high rate of this agent in the hospital or ward.

They all considered immunosuppression to be a risk factor for NP by *P. aeruginosa*. They also agreed on administering coverage for this agent in cases of structural lung disease and/or severe COPD.

Consensus was also reached on the need for empiric treatment for *Pseudomonas aeruginosa* in NP patients who had received recent antibiotic treatment, excluding prescription for

submetidos a antibioterapia prévia recente, excluindo prescrição por um período até 24-48 horas, mesmo no decurso do actual internamento (Algoritmo 2).

Os participantes recomendaram por consenso e como primeira opção a associação de um beta-lactâmico a um aminoglicosídeo. Como segunda opção, e em alternativa ao aminoglicosídeo, a ciprofloxacina. Houve consenso na recomendação de um dos carbapenemes para tratamento empírico de pneumonias nosocomiais com factores de risco para *Pseudomonas aeruginosa*, em unidades ou serviços com alta prevalência de bactérias produtoras de beta-lactamases de espectro alargado.

#### ***Staphylococcus aureus* meticilina-resistente (MRSA)**

O uso prévio de antibióticos e o início tardio da pneumonia são os factores de risco mais importantes para o desenvolvimento de pneumonia por microrganismos potencialmente resistentes, incluindo MRSA<sup>58,59,60,61,62</sup>. O estudo de Trouillet e colaboradores<sup>59</sup>, em 135 doentes com pneumonia adquirida na UCI, revelou que nenhuma pneumonia de início precoce foi causada por microrganismos multirresistentes e que o desenvolvimento de pneumonia por esses microrganismos estava apenas associado a dois factores: dias de ventilação e antibioterapia prévia<sup>59,63</sup>. Os dados do estudo de Ibrahim e colaboradores<sup>73</sup> sugerem, no entanto, que *Pseudomonas aeruginosa* e MRSA podem ser causa de VAP de início precoce, nomeadamente em doentes com hospitalização prévia e uso recente de antibióticos.

A existência de elevada prevalência de MRSA na instituição ou unidade tem sido apontada como factor de risco para desenvolvimento de infecção por estes agentes, tendo sido sugerido por alguns autores a cobertura des-

up to 24-48 hours, even during the current hospitalization (Algorithm 2).

The participants recommended, by consensus, combining a beta-lactam with an aminoglycoside. Ciprofloxacin was recommended as a second option and an alternative to aminoglycosides. They all recommended a carbapenem for empiric treatment of nosocomial pneumonias with risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* in wards or hospitals with a high prevalence of broad-spectrum beta-lactamase-producing bacteria.

#### ***Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)***

Prior use of antibiotics and late-onset pneumonia are the greatest risk factors for pneumonia caused by potentially resistant microorganisms, including MRSA<sup>58,59,60,61,62</sup>.

The study by Trouillet *et al*<sup>59</sup> of 135 patients with ICU-acquired pneumonia showed that no early-onset pneumonia was caused by multidrug-resistant microorganisms and that the development of pneumonia by these microorganisms was only associated with two factors: number of days on ventilation and prior antibiotic treatment<sup>59,63</sup>. Data from the study by Ibrahim *et al*<sup>73</sup> suggest, however, that *Pseudomonas aeruginosa* and MRSA may cause early-onset VAP, particularly in previously hospitalized patients who had recently used antibiotics.

High prevalence of MRSA rate in the hospital or unit has been considered a risk factor for the development of infection by these agents. Some authors have suggested coverage for these microorganisms<sup>1,74,75</sup>, while others have pointed to prior use of corticoids and COPD as risk factors for MRSA pneumonia<sup>1,76,77</sup>.

tes microrganismos nesse contexto<sup>1,74,75</sup>. Outros autores identificaram o uso prévio de corticóides e a DPOC como factores de risco para pneumonia por MRSA<sup>1,76,77</sup>.

### **Quando e como cobrir empiricamente MRSA?**

Houve consenso em que a presença de apenas um factor de risco para MMR – início tardio, antibioterapia recente, doença pulmonar estrutural, incluindo DPOC grave, ou imunodepressão – não seria motivo para iniciar cobertura empírica de MRSA. Foi, também, consensual que seria de cobrir empiricamente MRSA no doente imunodeprimido, incluindo doente sob corticoterapia, se houvesse outro factor de risco para infecção por MMR, nomeadamente início tardio ou antibioterapia recente. Sete dos doze participantes cobririam MRSA se pneumonia adquirida em serviço ou unidade com alta prevalência de MRSA, mesmo na ausência de outros factores de risco. Chegou-se também a consenso, após discussão, de que se deveria cobrir empiricamente MRSA na presença de dois factores de risco para MMR ou de um factor de risco se a pneumonia for adquirida num serviço com alta prevalência de MRSA (Algoritmo 2). A evidência disponível é insuficiente para estabelecer um valor indicativo de elevada prevalência a MRSA, isto é, a percentagem de *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente sob o total de isolamentos microbiológicos de *Staphylococcus aureus* no serviço ou na unidade. No entanto, alguns autores propuseram uma percentagem superior a 20%<sup>78</sup>.

A vancomicina em perfusão contínua foi considerada a terapêutica empírica *standard* para cobertura de MRSA. Os níveis séricos devem ser monitorizados e mantidos entre 20 e 25 µg/ml<sup>79,80,81,82</sup>. Em termos do uso empírico da linezolida, a maioria dos participantes não propôs a sua utilização em todas as pneumo-

### **When and how do we cover MRSA empirically?**

The participants agreed that the existence of only one MDR bacteria risk factor – late onset, recent antibiotic treatment, structural lung disease including severe COPD, or immunosuppression was not sufficient reason for beginning empiric coverage for MRSA. They are also agreed that MRSA should be covered empirically in immunodepressed patients, including those receiving corticotherapy, if there was another risk factor for MDR pathogens infection, such as late onset or recent antibiotic treatment. Seven of the 12 participants would cover MRSA in cases of pneumonia acquired in a ward or unit with a high prevalence of MRSA, even in the absence of other risk factors. A consensus was also reached, after discussion, that there should be empiric MRSA coverage if there were two MDR bacteria risk factors or one risk factor if the pneumonia was acquired in a hospital with a high prevalence of MRSA (Algorithm 2). There is not enough evidence to establish an indicative figure for high MRSA prevalence, i.e. the percentage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* out of total microbiological isolations of *Staphylococcus aureus* in the ward or unit. Some authors have proposed a percentage over 20%<sup>78</sup>.

Continuous vancomycin infusion was considered standard empiric treatment to cover MRSA. Serum levels must be monitored and maintained between 20 and 25 µg/ml<sup>79,80,81,82</sup>. Where the, The majority of the participants did not recommend empiric use of linezolid in all nosocomial pneumonias with MRSA

nias nosocomiais com factores de risco para MRSA. Houve, no entanto, consenso na sua utilização nos doentes com factores de risco para pneumonia a MRSA que estiveram sob vancomicina recentemente, nos que têm disfunção renal e na impossibilidade de monitorização de níveis séricos de vancomicina.

### ***Acinetobacter baumannii***

O *Acinetobacter baumannii* tem assumido uma relevância crescente como patógeno nosocomial, pela sua capacidade de adquirir resistência aos antimicrobianos e de persistência no meio hospitalar. As estirpes de *A. baumannii* hospitalares são frequentemente multirresistentes e a PN por este agente associa-se a uma mortalidade elevada (50-70%)<sup>6,83</sup>. A análise de vinte e quatro estudos de VAP em que a etiologia foi determinada usando técnicas broncoscópicas atribui ao *A. baumannii* 7,9% dos casos<sup>6</sup>. No entanto, a incidência da PN por *A. baumannii* apresenta grande variação geográfica nas diferentes instituições e unidades<sup>7,59,60,61,74,84</sup>. Um estudo multicêntrico em que o microorganismo foi documentado por culturas quantitativas de amostras broncoscópicas em três centros de Espanha e em Paris mostrou que, na série de Paris, 90% dos casos de PAV por *A. baumannii* ocorreram em doentes com estada na UCI de pelo menos sete dias e com antibioterapia prévia, mas noutros centros mais de 50% dos casos em que foi documentada esta etiologia ocorreram fora deste contexto epidemiológico<sup>84</sup>, tendo 18% dos casos ocorrido em doentes sem antibioterapia prévia<sup>59,74</sup>. Os doentes com comorbilidades importantes, debilitados, com internamento hospitalar prolongado e submetidos a técnicas invasivas apresentam risco elevado de colonização e infecção por *A. baumannii*<sup>85,86</sup>. A pressão selectiva do uso excessivo de antimicrobianos de largo espectro tem sido documentada em vários es-

risk factors. They did agree to its use in patients with risk factors for MRSA pneumonia who had recently received vancomycin, those with kidney dysfunction and those in whom it was not possible to monitor serum levels of vancomycin.

### ***Acinetobacter baumannii***

*Acinetobacter baumannii* is becoming increasingly important as a nosocomial pathogen, due to its ability to acquire resistance to antimicrobials and its persistence in hospital environments. Hospital strains of *A. baumannii* are frequently multidrug-resistant and the NP caused by this agent is associated with a high mortality rate (50-70%)<sup>6,83</sup>. An analysis of 24 studies of VAP in which etiology was determined by bronchoscopic techniques attributed 7.9% of the cases to *A. baumannii*<sup>6</sup>. However, the incidence of NP by *A. baumannii* varies geographically in different hospitals and units<sup>7,59,60,61,74,84</sup>. A multi-centre study in which the microorganism was documented by quantitative cultures of bronchoscopic samples at three centres in Spain and Paris showed that, in the Paris series, 90% of the VAP by *A. baumannii* cases occurred in patients who had been in an ICU for at least seven days and had had prior antibiotic treatment, while at the other centres over 50% of the cases in which this etiology was documented occurred outside this epidemiological setting<sup>84</sup> and 18% of the cases occurred in patients who had not received prior antibiotic treatment<sup>59,74</sup>. Debilitated patients with significant comorbidities and long hospitalization, who undergo invasive techniques are at high risk of *A. baumannii* colonization and infection<sup>85,86</sup>. The selective pressure of excessive use of broad-spectrum antimicrobials has been document-



tudos como factor associado à emergência de estirpes multirresistentes de *A. baumannii* e a exposição aos antimicrobianos tem sido referida como um factor claramente associado à colonização e infecção por *A. baumannii*<sup>59,87,88,89</sup>, embora outros estudos<sup>84,90</sup> não tenham documentado essa associação. Este microorganismo pode rapidamente colonizar os doentes admitidos na UCI quando a infecção é endémica<sup>84,90</sup>.

### **Quando e como cobrir empiricamente *Acinetobacter baumannii*?**

Foi consensual entre os participantes que, em serviços com alta prevalência de infecção por *A. baumannii*, o tratamento da pneumonia de início tardio em doentes com antibioterapia prévia deveria cobrir este agente.

Para a maioria dos participantes, e em serviços com baixa prevalência de infecção por este microorganismo, cada um destes factores isoladamente, ou mesmo os dois concomitantemente, não devia levar a tratar empiricamente o *Acinetobacter baumannii*.

A discussão permitiu evidenciar que o risco de adquirir *A. baumannii* e a incidência da PN por *A. baumannii* apresentavam diferenças significativas nas diversas instituições. Assim, foi consensual que a decisão terapêutica deve ser tomada localmente, embora muitos dos participantes favoreçam, em centros com alta prevalência de *Acinetobacter* multirresistente, a utilização empírica de um carbapenem associado a um aminoglicosídeo.

### **Bactérias do género *Legionella***

As bactérias do género *Legionella*, das quais a que apresenta maior prevalência é a espécie *Legionella pneumophila*, são patógenos que podem causar PN e que têm vindo a aumentar nos doentes imunocomprometidos, nos doentes submetidos a corticoterapia, nos doentes com diabetes *melli-*

*ed* in several studies as a factor associated with the emergence of multidrug-resistant strains of *A. baumannii*. Exposure to antimicrobials has been mentioned as a factor clearly associated with *A. baumannii* colonization and infection<sup>59,87,88,89</sup>, although other studies<sup>84,90</sup> have not documented this association. This microorganism can rapidly colonize patients admitted to the ICU when the infection is endemic<sup>84,90</sup>.

### **When and how should we cover *Acinetobacter baumannii* empirically?**

The participants all agreed that treatment of late-onset pneumonia in patients who had received prior antibiotic treatment in services with a high prevalence of *A. baumannii* should cover this agent.

Most of the participants were of the opinion that, in services with low prevalence of infection by this microorganism, each of these factors in isolation or even the two together should not lead to empiric treatment of *Acinetobacter baumannii*.

The discussion showed that there were significant differences in the risk of acquiring *A. baumannii* and the incidence of NP in different hospitals. The participants therefore agreed that the choice of treatment should be taken locally, although many of them favored the empiric use of a combination of carbapenem and an aminoglycoside at centers with a high prevalence of multidrug-resistant *Acinetobacter*.

### ***Legionella* species**

Bacteria of the *Legionella* species, the most prevalent of which is *Legionella pneumophila*, are pathogens that can cause NP and have been increasing in immunocompromised patients, patients receiving corticotherapy,

*tus*, insuficiência renal terminal, doença pulmonar crónica, tabagismo ou alcoolismo e nos idosos<sup>91,92,93,94,95</sup>. A incidência da PN por *Legionella pneumophila* referida na literatura é muito variável, reflectindo diferentes contextos ambientais e da população estudada, sendo provavelmente subdiagnosticada<sup>94,96,97,98</sup>.

A transmissão da *Legionella* pode ocorrer a partir da água hospitalar, geralmente por inalação dos microrganismos durante a formação de aerossóis, por exemplo durante o banho ou uso de equipamento contaminado<sup>99</sup>. A *Legionella* não se transmite pessoa a pessoa nem por via digestiva. A PN por *Legionella* é mais comum nos hospitais onde esse agente foi isolado na rede de abastecimento de água, nos hospitais com torres de arrefecimento de ar condicionado ou onde houve obras recentes envolvendo canalizações, devendo ser aplicadas as estratégias de erradicação da *Legionella* da água hospitalar. O uso de água estéril nos nebulizadores ou mesmo, pelo risco de aspiração ou microaspiração, para administrar alimentação ou medicação por sonda nasogástrica, é também recomendado na prevenção da PN por *Legionella*<sup>91,95,97,100,101</sup>, tendo sobretudo indicação em doentes com imunossupressão grave, por exemplo os transplantados.

#### **Quando cobrir empiricamente *Legionella*?**

Foi consensual entre os participantes que a cobertura empírica da *Legionella* na PN só deveria ser feita em casos de surto ou de contaminação documentada de equipamentos ou da água de abastecimento da rede predial. As obras recentes na canalização das instituições são um factor predisponente de contaminação da água da rede predial.

No Algoritmo 2 é apresentado de uma forma esquemática a proposta de abordagem terapêutica inicial do doente com suspeita de pneumonia nosocomial.

patients with diabetes mellitus, end stage kidney failure, chronic lung disease, smokers, alcoholics and the elderly<sup>91,92,93,94,95</sup>. The incidence of NP by *Legionella pneumophila* mentioned in the literature varies considerably, reflecting different environmental settings and populations studied. It is probably under-diagnosed<sup>94,96,97,98</sup>.

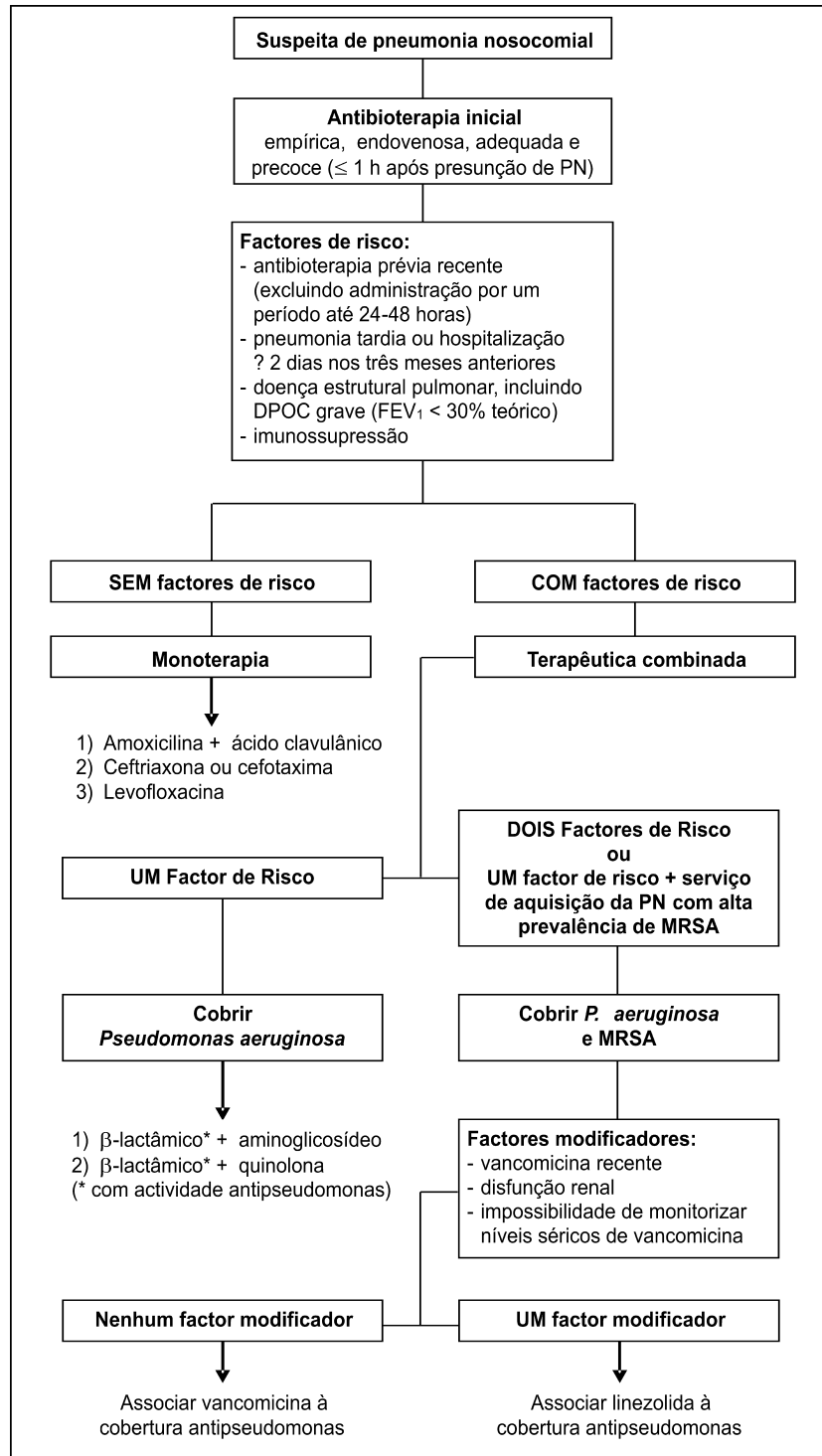
*Legionella* can be transmitted in hospital water, generally by inhalation of bacteria during formation of aerosols, for example, in the bath, or by use of contaminated equipment<sup>99</sup>. *Legionella* is not transmitted between people or by the digestive tract. *Legionella* NP is more common in hospitals where this agent has been isolated in the water supply, in hospitals with air-conditioning cooling towers or where recent work has been done on the plumbing. The hospital water supply must undergo *Legionella* eradication treatment. The use of sterile water in nebulizers or to administer food or medication by nasogastric tube, because of the risk of microaspiration, is also recommended in the prevention of NP by *Legionella*<sup>91,95,97,100,101</sup>. This is particularly recommended in patients with severe immunosuppression, such as transplant patients.

#### **When should *Legionella* be covered empirically?**

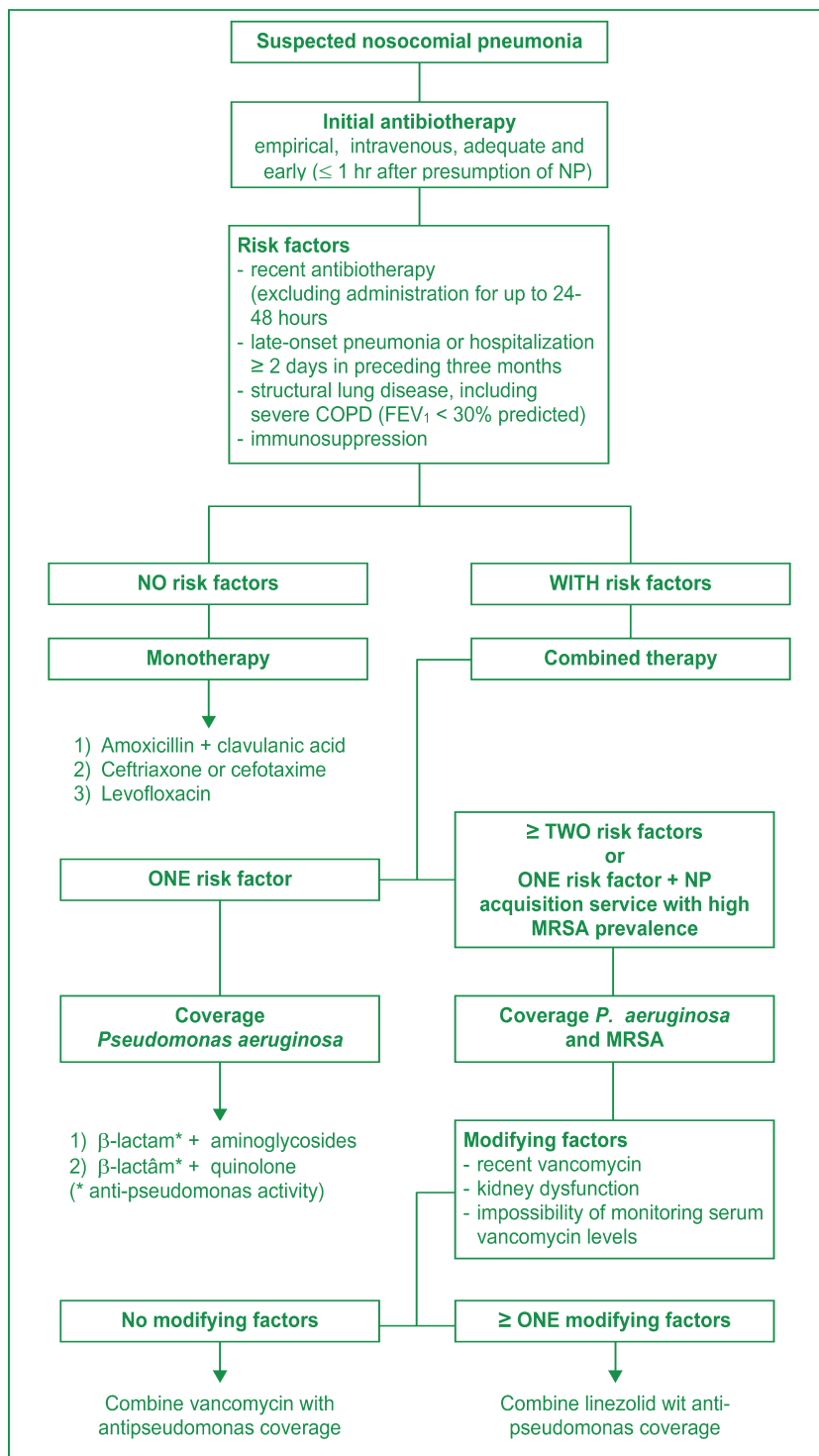
The participants agreed that *Legionella* should only be covered empirically in NP in cases of outbreak or documented contamination of equipment or the water supply. Recent plumbing work at a hospital is factor predisposing to contamination of the water supply.

Algorithm 2 shows the proposed initial treatment of patients with suspected nosocomial pneumonia.

Algoritmo 2 – Abordagem terapêutica inicial



Algorithm 2 – Initial antibiotic therapy



**Terapêutica dirigida**

Na terapêutica dirigida foram considerados os microrganismos referidos especificamente na terapêutica empírica.

**Pseudomonas aeruginosa**

A PN a *Pseudomonas aeruginosa* está associada a elevada incidência e mortalidade. Este agente patogénico tem vindo a desenvolver resistências a múltiplos antibióticos, nomeadamente ceftazidima, piperacilina, ciprofloxacina e carbapenemes.

Num estudo clínico prospectivo de 200 doentes<sup>102</sup> com bacteriemia a *Pseudomonas aeruginosa*, as taxas de mortalidade dos doentes com pneumonia foram de 88% para os que estiveram sob monoterapia e de 35% para os que receberam antibioterapia combinada ( $p=0,03$ ). Do mesmo modo, num estudo prospectivo de observação em 230 doentes com bacteriemia a *Klebsiella*, nos 55 doentes que tiveram hipotensão 72 horas antes ou no dia da hemocultura positiva, a mortalidade foi de 24% com terapêutica combinada e 50% nos submetidos a monoterapia<sup>103</sup>. Apesar de os beta-lactâmicos utilizados nestes estudos possuírem uma menor actividade do que aqueles de que actualmente dispomos, é provável que em infecções graves a *Pseudomonas aeruginosa* ou a outras bactérias multirresistentes, como a *Klebsiella* ou o *Acinetobacter*, a combinação beta-lactâmico antipseudomónico com um aminoglicosídeo ou com a ciprofloxacina leve a melhor resultado do que a monoterapia.

**Como tratar a pneumonia nosocomial a *Pseudomonas aeruginosa*?**

Os 12 participantes consideraram que a pneumonia a *P. aeruginosa* exige antibioterapia combinada, ainda que haja escassa evidência da vantagem. Houve consenso na preferência

**Directed treatment**

The microorganisms specifically mentioned in empiric treatment were considered in directed treatment.

**Pseudomonas aeruginosa**

*Pseudomonas aeruginosa* NP is associated with high incidence and mortality. This pathogenic agent has developed resistance to multiple antibiotics, such as ceftazidime, piperacillin, ciprofloxacin and carbapenems.

In a prospective clinical study of 200 patients<sup>102</sup> with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia, the mortality rates of patients with pneumonia were 88% for those receiving monotherapy and 35% for those receiving combined therapy ( $p=0.03$ ).

In a prospective observational study of 230 patients with *Klebsiella* bacteremia, in the 55 patients who had hypotension 72 hours before or on the day of the positive blood culture, mortality was 24% with combined therapy and 50% in those receiving monotherapy<sup>103</sup>. Although the beta-lactams used in these studies had lower activity than those available now, it is likely that in the severe infections with *Pseudomonas aeruginosa* or other multidrug-resistant bacteria such as *Klebsiella* or *Acinetobacter*, the combination of an antipseudomonal beta-lactam and an aminoglycoside or ciprofloxacin achieves a better result than monotherapy.

**How do we treat nosocomial pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*?**

The 12 participants were of the opinion that *P. aeruginosa* pneumonia required combined antibiotic treatment, even though there was

pela associação beta-lactâmico (piperacilina+tazobactam, ceftazidima, cefepima, imipenem ou meropenem) com um aminoglicosídeo. Na opção terapêutica deve ser ponderado o perfil local de resistências aos antimicrobianos e as antibioterapias previamente realizadas. Considerou-se que a associação de um beta-lactâmico com uma quinolona com actividade antipseudomonas, preferencialmente a ciprofloxacina, deve ser reservada para terapêutica alternativa ou de recurso e para doentes com insuficiência renal.

#### ***Staphylococcus aureus* meticilina-resistente (MRSA)**

A terapêutica de referência para este patógeno é a vancomicina, reconhecendo-se, no entanto, a sua deficiente penetração no parênquima pulmonar, com a consequente falência terapêutica num número significativo de casos, a necessidade de vigiar os níveis séricos e a potencial nefrotoxicidade<sup>5</sup>. Dadas as características farmacodinâmicas da vancomicina (antibiótico tempo-dependente), tem vindo a ser utilizada em alguns centros em perfusão contínua titulada para obtenção de níveis séricos entre 20 e 25 µg/ml<sup>80,81,82</sup> ou até entre 20 e 30 µg/ml<sup>104</sup>. No entanto, não existem estudos clínicos prospectivos em humanos que demonstrem a superioridade terapêutica desta opção em relação à administração intermitente.

Recentemente, surgiu um novo antibiótico, a linezolida, que tem sido utilizado em pneumonias a *S. aureus* resistente à meticilina com eficácia clínica aparentemente superior à da vancomicina, provavelmente relacionada com a sua boa penetração pulmonar<sup>105</sup>. Tem ainda as vantagens de não exigir ajuste de dose na presença de insuficiência renal e de ter excelente biodisponibilidade oral.

little evidence of its advantages. They agreed on combining beta-lactams (piperacillin+tazobactam, ceftazidim, cefepime, imipenem or meropenem) with an aminoglycoside. When deciding on treatment, the local profile of resistance to antimicrobials and prior antibiotic treatment should be considered. They felt that the combination of a beta-lactam and a quinolone with antipseudomonal activity, preferably ciprofloxacin, should be reserved for alternative treatment, back up (recurso?) and for kidney-failure patients.

#### **Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)**

The treatment of choice for this pathogen is vancomycin, in spite of its deficient penetration of the pulmonary parenchyma with the resulting treatment failure in a significant number of cases, the need to monitor serum levels and its potential nephrotoxicity<sup>5</sup>. Given vancomycin's pharmacodynamic characteristics (a time-dependent antibiotic), it has been used in some hospitals in continuous infusion to obtain serum levels of 20 – 25 µg/ml (80,81,82) or 20 – 30 µg/ml (104). There are no prospective clinical studies in humans showing the therapeutic superiority of this choice over intermittent administration, however.

Linezolid, a new antibiotic, has recently appeared and has been used in methicillin-resistant *S. aureus* pneumonias with apparently better clinical efficacy than vancomycin, probably related to its good pulmonary penetration<sup>105</sup>. It also has the advantage that no dose adjustment is required for kidney failure and its oral bioavailability is excellent.

**Como tratar a pneumonia nosocomial a MRSA?**

Os participantes reconheceram que a vancomicina em dose intermitente é uma terapêutica subóptima da pneumonia a MRSA. Não houve, no entanto, consenso na terapêutica recomendada: vancomicina em perfusão contínua ou linezolida. A boa penetração pulmonar e tolerância renal levaram 7 especialistas a preferir a linezolida na terapêutica da pneumonia a MRSA. Os restantes 5 preferiram a vancomicina em perfusão contínua. Houve, no entanto, consenso sobre a preferência pela linezolida em doentes tratados com vancomicina recentemente, nos que têm disfunção renal, na impossibilidade de monitorização de níveis séricos de vancomicina e nos casos refractários à vancomicina.

**Acinetobacter baumannii**

Espécies sensíveis a vários antibióticos podem ser tratadas com beta-lactâmicos (piperacilina+tazobactam, ceftazidima, cefepima, imipenem ou meropenem) ou fluoroquinolonas. Espécies que apresentam concentrações inibitórias mínimas elevadas ou sensibilidade intermédia a beta-lactâmicos devem ser tratadas com associação de beta-lactâmicos em doses elevadas com outro antibiótico seleccionado com base no antibiograma. Se não existir susceptibilidade a outra classe de antibióticos, deve utilizar-se a associação beta-lactâmico com sulbactam<sup>106</sup>, e deve ser ponderado o uso de colistina nebulizada<sup>107</sup>. Vários estudos indicam que as associações de imipenem em alta dose com aminoglicosídeo ou com sulbactam são regimes eficazes<sup>108,109</sup>.

Para tratamento de pneumonias por espécies com alta resistência a beta-lactâmicos e

**How do we treat MRSA nosocomial pneumonia?**

The participants recognized that vancomycin in intermittent doses is a suboptimal treatment for MRSA pneumonia. They were, however, unable to reach consensus on the recommended treatment: vancomycin in a continuous infusion or linezolid. Its good pulmonary penetration and renal tolerance led seven specialists to prefer linezolid for treating MRSA pneumonia. The remaining five preferred vancomycin in a continuous infusion. They did, however, agree on a preference for linezolid in patients who had recently been treated with vancomycin and those with kidney dysfunction, when it was impossible to monitor serum levels of vancomycin and in cases refractory to vancomycin.

**Acinetobacter baumannii**

Strains susceptible to several antibiotics can be treated with beta-lactams (piperacillin+tazobactam, ceftazidim, cefepime, imipenem or meropenem) or fluoroquinolones. Strains with high minimum inhibitory concentrations or intermediate susceptibility to beta-lactams should be treated with high doses of beta-lactams in combination with another antibiotic selected on the basis of an antibiogram. If there is no susceptibility to another class of antibiotics, a beta-lactam should be used in combination with sulbactam<sup>106</sup>, and the use of aerosolized colistin should be considered<sup>107</sup>. Several studies have shown that the high doses of imipenem combined with aminoglycosides or sulbactam are efficacious treatment regimens<sup>108,109</sup>.

A combination of potentially effective drugs such as colistin with carbapenem

fluoroquinolonas, deve ser usada uma associação de fármacos potencialmente eficaz, como colistina associada a carbapenem em doses elevadas e, eventualmente, até supra-máximas<sup>110,111</sup>. Devem ser ponderadas outras associações de acordo com o antibiograma, nomeadamente utilizando rifampicina, azitromicina ou cotrimoxazol. Poderá ser benéfico o uso de colistina nebulizada em associação com estes esquemas terapêuticos<sup>107,112</sup>. O sulbactam pode ser uma alternativa à colistina na associação com o carbapenem<sup>109</sup> ou pode ser usado adicionalmente, num esquema triplo<sup>111</sup>.

### **Bactérias do género *Legionella***

As bactérias do género *Legionella* são bacilos Gram negativos aeróbicos que não crescem nos meios bacteriológicos de cultura habituais. A sua localização intracelular protege-as da acção dos beta-lactâmicos e é um factor condicionante da escolha dos antibióticos a usar. A penetração com concentrações intracelulares superiores às concentrações inibitórias mínimas é factor de eficácia terapêutica<sup>113</sup>. As classes de antibióticos com eficácia terapêutica são os macrólidos, as quinolonas e as tetraciclínas. A rifampicina também pode ser utilizada, mas nunca em monoterapia. Estudos comparativos demonstraram que os novos macrólidos, especialmente a azitromicina<sup>114</sup>, e as fluoroquinolonas, especialmente a levofloxacina<sup>115</sup>, são opções válidas e que, em relação à eritromicina, apresentam uma penetração superior no tecido pulmonar, macrófagos alveolares e leucócitos, com actividade intracelular mais potente, melhor perfil farmacocinético e menor toxicidade gastrointestinal<sup>113</sup>.

Um estudo recente realizado em Espanha e envolvendo 292 doentes constatou que a utilização de levofloxacina em formas graves de pneumonia a *Legionella* esteve associada a uma

in high or possibly above-maximum doses should be used to treat pneumonias caused by high beta-lactam and fluoroquinolone resistant species<sup>110,111</sup>. Other combinations such as rifampicin, azitromycin or cotrimoxazole should be considered, depending on the antibiogram. An aerosolized colistin in combination with these treatment regimens can be beneficial<sup>107,112</sup>. Sulbactam may be an alternative to colistin in combination with carbapenem<sup>109</sup> or can be used in addition, in a triple regimen<sup>111</sup>.

### ***Legionella* species**

Bacteria of the *Legionella* species are aerobic gram-negative bacilli that do not grow in normal bacteriological culture media. Their intracellular location protects them from the beta-lactams action and conditions the choice of antibiotics. Penetration in the cell, reaching intracellular concentrations higher than minimum inhibitory concentrations is a factor of treatment efficacy<sup>113</sup>. Antibiotic classes with therapeutic efficacy are macrolides, quinolones and tetracyclines. Rifampicin can also be used, but never as monotherapy. Comparative studies have shown that the new macrolides, particularly azitromycin<sup>114</sup> and the fluoroquinolones, especially levofloxacin<sup>115</sup> are valid options and that they demonstrate higher penetration in the pulmonary tissue, alveolar macrophages and leukocytes than erythromycin, with stronger intracellular activity, better pharmacokinetic profile and lower gastrointestinal toxicity<sup>113</sup>.

A recent study of 292 patients in Spain found that the use of levofloxacin in severe forms of *Legionella* pneumonia was



menor taxa de complicações e a uma menor duração do internamento, comparativamente com os macrólidos, sem necessidade de associação com rifampicina<sup>115</sup>.

### Duração da antibioterapia

Não existe consenso sobre a duração da antibioterapia, mas deve ser adaptada à gravidade da doença, à resposta clínica e ao agente patogénico responsável.

Nas orientações de peritos internacionais estava, tradicionalmente, preconizada uma duração longa, isto é, de 14 a 21 dias nas situações de envolvimento multilobar, desnutrição, cavitação, pneumonia necrosada a Gram negativos e/ou isolamento de *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter*. Esta duração estava essencialmente justificada pelo risco teórico elevado de recaída. Um tratamento curto de 7 a 10 dias estava recomendada para pneumonias a *S. aureus* sensíveis à meticilina e *H. influenzae*.

No entanto, há importantes desvantagens dos tratamentos longos: indução de resistências bacterianas, toxicidade pelos antibióticos e aumento dos custos. Por outro lado, um regime de duração insuficiente pode conduzir a falência terapêutica ou recaída. Este risco é provavelmente pequeno para bactérias susceptíveis, mas pode ser elevado em estirpes como o MRSA e a *P. aeruginosa*, que são difíceis de erradicar do tracto respiratório. Esta situação é ainda mais grave em doentes imunocomprometidos.

As actuais recomendações da ATS/IDSA alertam para o risco de colonização e infecção por agentes multirresistentes induzida pelo uso prolongado de antibióticos<sup>1</sup>. Recomendam, para doentes com antibioterapia inicial adequada, a redução da duração da terapêutica dos tradicionais 14-21 dias para 7 dias, desde que o agente etiológico não seja um bacilo Gram negativo não fermentador (sobretudo

associated with fewer complications and shorter hospitalization than macrolides, with no need for combination with rifampicin<sup>115</sup>.

### Length of antibiotic treatment

There was no consensus on length of antibiotic treatment, but it should be adapted to the severity of the disease, clinical response and the pathogenic agent responsible.

The guidelines from international specialists used to stipulate long treatment, i.e. 14 to 21 days in cases of multilobar involvement, malnutrition, cavitation, gram-negative necrotizing pneumonia and/or isolation of *Pseudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter*. This duration was essentially justified by the high theoretical risk of relapse. Short treatment lasting seven to 10 days was recommended for *S. aureus* susceptible to methicillin and *H. influenzae* pneumonias.

However, long treatment has serious disadvantages. These include induction of bacterial resistance, antibody toxicity and higher costs. On the other hand, excessively short treatment can lead to treatment failure or relapse. This risk is probably small for susceptible bacteria, but can be high in strains such as MRSA and *P. aeruginosa*, which are difficult to eliminate from the respiratory tract. This situation is even more serious in immunocompromised patients

The current ATS/IDSA guidelines draw attention to the risk of colonization and infection by multidrug-resistant agents induced by prolonged use of antibiotics<sup>1</sup>. They recommend reducing treatment from the usual 14 to 21 days to seven for patients with adequate initial antibiotic treatment, if the etiological agent is not a non-fermenting gram-negative bacillus

bactérias das espécies *Pseudomonas* e *Acinetobacter*, mas incluindo patógenos das espécies *Burkholderia*, *Stenotrophomonas* e *Alcaligenes*) e o doente tenha uma boa resposta clínica<sup>1</sup>. Nos doentes sob antibioterapia dupla com aminoglicosídeo, este deve ser suspenso ao 5.º-7.º dias nos doentes com evolução favorável<sup>116</sup>. Para a pneumonia a bacilos Gram negativos não fermentadores, muitos autores recomendam 14-15 dias de terapêutica antibiótica.

Recentemente, foi realizado um estudo prospectivo em 102 doentes com VAP, sem neutropenia e sem bacteriemia e com defervescência em resposta a terapêutica<sup>18</sup>. Constatou-se que 8 dias de antibioterapia inicial adequada não levou a diferenças estatisticamente significativas no tempo de internamento ou mortalidade hospitalar, quando comparada com 15 dias de antibioterapia. Registou-se, no tratamento curto, uma tendência para maior taxa de recaídas para agentes como a *P. aeruginosa* e o *Acinetobacter* e, no tratamento de longa duração, uma maior probabilidade de um segundo episódio de PN. Estes dados sugerem que provavelmente uma duração de antibioterapia de 8 dias está indicada para as pneumonias não causadas por bacilos Gram negativos não fermentadores.

#### **Qual a duração da antibioterapia na pneumonia nosocomial?**

Todos os participantes consideraram que a resposta à terapêutica e o agente etiológico são critérios a utilizar para decidir a duração da antibioterapia.

Houve consenso na recomendação de 10 a 15 dias de terapêutica para pneumonias nosocomiais causadas por bacilos Gram negativos não fermentadores ou por *Legionella* e de 7 a 8 dias para todas as outras. Na terapêutica combinada com aminoglicosídeo, este deve ser suspenso ao 5.º dia.

(particularly bacteria of the *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species, but including pathogens of the *Burkholderia*, *Stenotrophomonas* and *Alcaligenes* species) and the patient's clinical response is good<sup>1</sup>. In patients on combined antibiotic treatment with aminoglycoside, with a good clinical response, this should be discontinued on the 5<sup>th</sup> to the 7<sup>th</sup> day in patients<sup>116</sup>. For nonfermenting gram-negative bacillus pneumonia, many authors recommend 14 to 15 days of antibiotic treatment.

A prospective study was recently carried out on 102 VAP patients with no neutropenia or bacteremia and with defervescence in response to treatment<sup>18</sup>. Eight days of appropriate initial antibiotic treatment did not result in any statistically significant differences in length of hospitalization or hospital mortality, when compared to 15 days of antibiotic treatment. A trend towards a higher relapse rate for agents such as *P. aeruginosa* and *Acinetobacter* was found in shorter treatment while, in longer treatment, there was a higher probability of a second episode of NP. These data suggest that eight days of antibiotic treatment is probably indicated for pneumonias not caused by nonfermenting gram-negative bacilli.

#### **How long should antibiotic treatment last in nosocomial pneumonia?**

All the participants felt that response to treatment and the etiological agent were criteria to be used when deciding on the length of antibiotic treatment.

They agreed on the recommendation of 10 to 15 days of treatment for nosocomial pneumonias caused by nonfermenting gram-negative bacilli or *Legionella* and 7 to 8 days for all the others. In combined treatment using

Todas as pneumonias nosocomiais devem receber terapêutica endovenosa no início do tratamento. Nos doentes com boa resposta clínica e aparelho digestivo funcionante, deve ser realizada a passagem precoce para terapêutica oral. No entanto, a biodisponibilidade dos antibióticos quando administrados entericamente não está documentada, pelo que só deve ser prescrita após adequada avaliação dos factores relacionados com o doente, com o fármaco e a sua formulação.

### **Parte V – Reavaliação clínica e microbiológica**

A reavaliação da terapêutica antibiótica deve ser efectuada às 48-72 horas, altura em que habitualmente estão disponíveis os resultados microbiológicos, e só excepcionalmente deve ser modificada antes. Pode ser ponderada modificação mais precoce se for identificado outro foco infeccioso que justifique essa modificação e pode ser ponderada a suspensão se se excluir infecção como causa do quadro clínico do doente.

É fundamental a avaliação diária da resposta clínico-laboratorial à terapêutica (evolução clínica, temperatura, leucocitose, oxigenação traduzida pela relação  $PaO_2 / FIO_2$ , marcadores inflamatórios e CPIS), sendo a melhoria radiológica mais tardia.

Mesmo na presença de infecção respiratória, deve ser excluída, na avaliação inicial, a presença de outros possíveis focos infecciosos ou de complicações. Por maioria de razão, esta tarefa é obrigatória quando não existe resposta à terapêutica.

Todos os doentes com PN, mesmo aqueles com reavaliação favorável às 48-72 horas, devem ser mantidos sob vigilância atenta de modo a detectar precocemente intercorrências. No Quadro XII apresentam-se diferentes padrões evoluti-

aminoglycosides, the aminoglycosides should be discontinued on the 5<sup>th</sup> day.

All antibiotics in nosocomial pneumonias must be given intravenously at the beginning of treatment. Patients with a good clinical response and functioning digestive tract should be transferred as early as possible to oral treatment. However, bioavailability of antibiotics administered enterically has not been documented, so they should only be prescribed after proper assessment of factors related to the patient, the drug and its formulation.

### **Part V – Clinical and microbiological reassessment**

Antibiotic treatment must be reassessed after 48 to 72 hours, by which the microbiology results are usually available. Only exceptionally should antibiotic treatment be changed before this. Changes can be considered earlier if another site of infection justifies the change and discontinuation may be considered if infection is excluded as a cause of the patient's condition.

It is essential to conduct a daily assessment of clinical and lab response to treatment, temperature, leukocytosis, oxygenation reflected by  $PaO_2/FIO_2$  ratio, inflammatory markers and CPIS). Radiological improvement comes later.

Even if there is respiratory infection, the initial assessment must rule out other possible sources of infection or complications. This task is mandatory when there is no response to treatment.

All NP patients, even those with a favorable reassessment after 48 to 72 hours, must be closely monitored for early detection of intercurrents. Table XII shows the different

**Quadro XII** – Pneumonia nosocomial sem evolução favorável

Padrões evolutivos	Causas de resposta terapêutica desfavorável
<ul style="list-style-type: none"> <li>– pneumonia progressiva ou refractária: deterioração rápida em <math>\leq 72</math> horas, com terapêutica antibiótica instituída.</li> <li>– pneumonia persistente: sem melhoria após <math>&gt; 72</math> horas de antibioterapia.</li> <li>– pneumonia de resolução lenta: melhoria clínica, mas resolução radiográfica <math>&lt; 50\%</math> numa semana.</li> <li>– pneumonia com melhoria seguida de agravamento: melhoria inicial com agravamento, apesar de manter terapêutica.</li> <li>– pneumonia recorrente: novo episódio de pneumonia com isolamento do mesmo microrganismo, após mais de 72 horas de suspensão de curso terapêutico adequado.</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li><b>1. Relacionadas com o fármaco:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– inapropriação ou inadequação (por exemplo, baixas concentrações séricas, má penetração tecidualar).</li> </ul> </li> <li><b>2. Relacionadas com o microrganismo:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– microrganismo não coberto (por exemplo, fungos, BK, <i>Legionella</i>, CMV, <i>P. jiroveci</i>);</li> <li>– microrganismo resistente (resistência primária ou adquirida no decurso do tratamento, por exemplo, MRSA, <i>P. aeruginosa</i>, <i>Acinetobacter</i> spp, <i>S. maltophilia</i>);</li> <li>– sobreinfecção (por microrganismo diferente do inicial).</li> </ul> </li> <li><b>3. Relacionadas com o hospedeiro:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– causas infecciosas: complicação da pneumonia (abscesso, empiema), sinusite, sépsis abdominal (colecistite, pancreatite, colite a <i>Clostridium difficile</i>), infecção urinária e sépsis relacionada com cateter vascular (<math>\pm</math> endocardite);</li> <li>– causas não infecciosas: atelectasia, ARDS, ICC, embolia pulmonar (com enfarte), hemorragia alveolar, BOOP, contusão pulmonar (trauma), neoplasia, imunossupressão e febre de fármacos.</li> </ul> </li> </ol>

(adaptado de <sup>1,5,117,118</sup>)**Table XII** – Nosocomial pneumonia without favorable response

Patterns of progression	Causes of poor therapeutic response
<ul style="list-style-type: none"> <li>– progressive or refractory pneumonia: rapid deterioration in <math>\leq 72</math> hours after beginning antibiotic treatment</li> <li>– persistent pneumonia: with no improvement after <math>&gt; 72</math> hours of antibiotic treatment</li> <li>– slow-resolution pneumonia: clinical improvement but radiographic resolution <math>&lt; 50\%</math> after a week</li> <li>– pneumonia with improvement followed by worsening: initial improvement followed by worsening, although treatment is maintained</li> <li>– recurrent pneumonia: new episode of pneumonia with isolation of same microorganism after over 72 hours of discontinuation of adequate course of treatment</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li><b>1. Drug related:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– inappropriate or inadequate (e.g. low serum concentrations, poor tissue penetration)</li> </ul> </li> <li><b>2. Microorganism related:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– microorganism not covered (e.g., fungi, BK, <i>Legionella</i>, CMV, <i>P. jiroveci</i>)</li> <li>– resistant microorganism (resistance primary or acquired in the course of treatment, e.g. MRSA, <i>P. aeruginosa</i>, <i>Acinetobacter</i> spp, <i>S. maltophilia</i>);</li> <li>– superinfection (by a microorganism other than the original).</li> </ul> </li> <li><b>3. Host related:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– infectious causes: complications of the pneumonia (abscess, empyema), sinusitis, abdominal sepsis (cholecystitis, pancreatitis, <i>Clostridium difficile</i> colitis) urinary infection and sepsis related to vascular catheter (<math>\pm</math> endocarditis)</li> <li>– non-infectious causes: atelectasis, ARDS, CHF, pulmonary embolism (with infarction), alveolar hemorrhage, BOOP, pulmonary contusion (trauma), neoplasm, immunosuppression and drug fever</li> </ul> </li> </ol>

(adapted from <sup>1,5,117,118</sup>)

vos e as principais causas de resposta terapêutica desfavorável na PN (adaptado de <sup>1,5,117,118</sup>).

O tipo de padrão evolutivo da PN apresenta, geralmente, uma maior relação com determinadas causas. Na pneumonia progressiva, a ausência de resposta está frequentemente associada a patologias não infecciosas ou a microrganismos não cobertos, com resistência primária ou de elevada virulência associados a uma resposta sistêmica grave<sup>5</sup>. Na pneumonia persistente ou de resolução lenta podem estar envolvidos factores relacionados com o hospedeiro (complicações da pneumonia, infecções extrapulmonares ou causas não infecciosas), com o microrganismo (não coberto, resistência primária ou adquirida, sobreinfecção) ou com o fármaco (doses inadequadas ou má penetração tecidual)<sup>119,120</sup>. A pneumonia que melhora seguida de agravamento obriga a uma investigação exaustiva para excluir causas de resposta terapêutica desfavorável, merecendo destaque a sobreinfecção, as resistências primárias ou adquiridas e as complicações infecciosas ou não infecciosas. A pneumonia recorrente é mais frequente nos doentes com ARDS, DPOC<sup>121,122</sup>, imunossupressão, deficiente drenagem brônquica, empiema, pneumonia necrotizante e nos doentes que mantêm entubação endotraqueal<sup>123,124</sup>.

Nas situações com melhoria clínica e identificação do patógeno, a atitude recomendada é a descalação terapêutica de modo a reduzir o impacto da antibioterapia de largo espectro. Revela-se, assim, fundamental que tenham sido colhidas amostras microbiológicas fiáveis, de modo que o grau de confiança nos resultados permita a opção de descalar ou de suspender a antibioterapia prescrita. A conferência de consenso discutiu as atitudes mais adequadas aos vários cenários de evolução da PN e que se apresentam em síntese no Algoritmo 3.

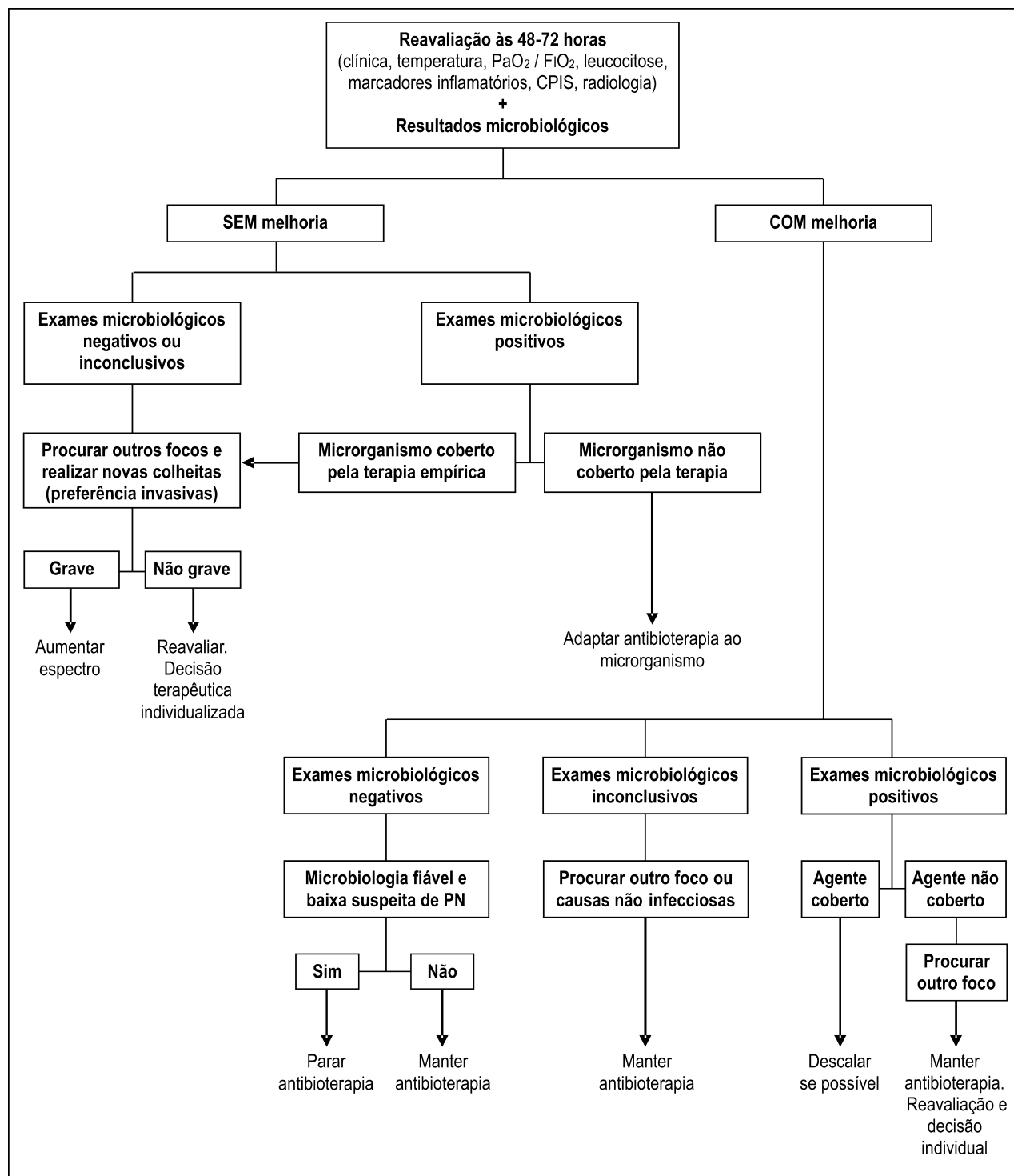
patterns of progression and the main causes of an unsatisfactory therapeutic response in NP (adapted from <sup>1,5,117,118</sup>).

The NP progression pattern is generally more closely related to certain causes. Lack of response in progressive pneumonia is often associated with non-infectious conditions or microorganisms that have not been covered, with primary resistance or high virulence associated with a severe systemic response<sup>5</sup>. Persistent or slow-resolution pneumonia may involve factors that are host-related (pneumonia complications, extrapulmonary infections or non-infectious causes), microorganism-related (not covered, primary or acquired resistance, superinfection) or drug-related (inappropriate doses or poor tissue penetration)<sup>119,120</sup>. Pneumonia that improves then deteriorates must be thoroughly investigated to rule out poor response to treatment as a cause, focusing on superinfection, primary or acquired resistance and infectious or non-infectious complications. Recurrent pneumonia is more common in ARDS and COPD patients<sup>121,122</sup>, immunosuppression, deficient bronchial drainage, empyema, necrotizing pneumonia and persistent endotracheal intubation<sup>123,124</sup>.

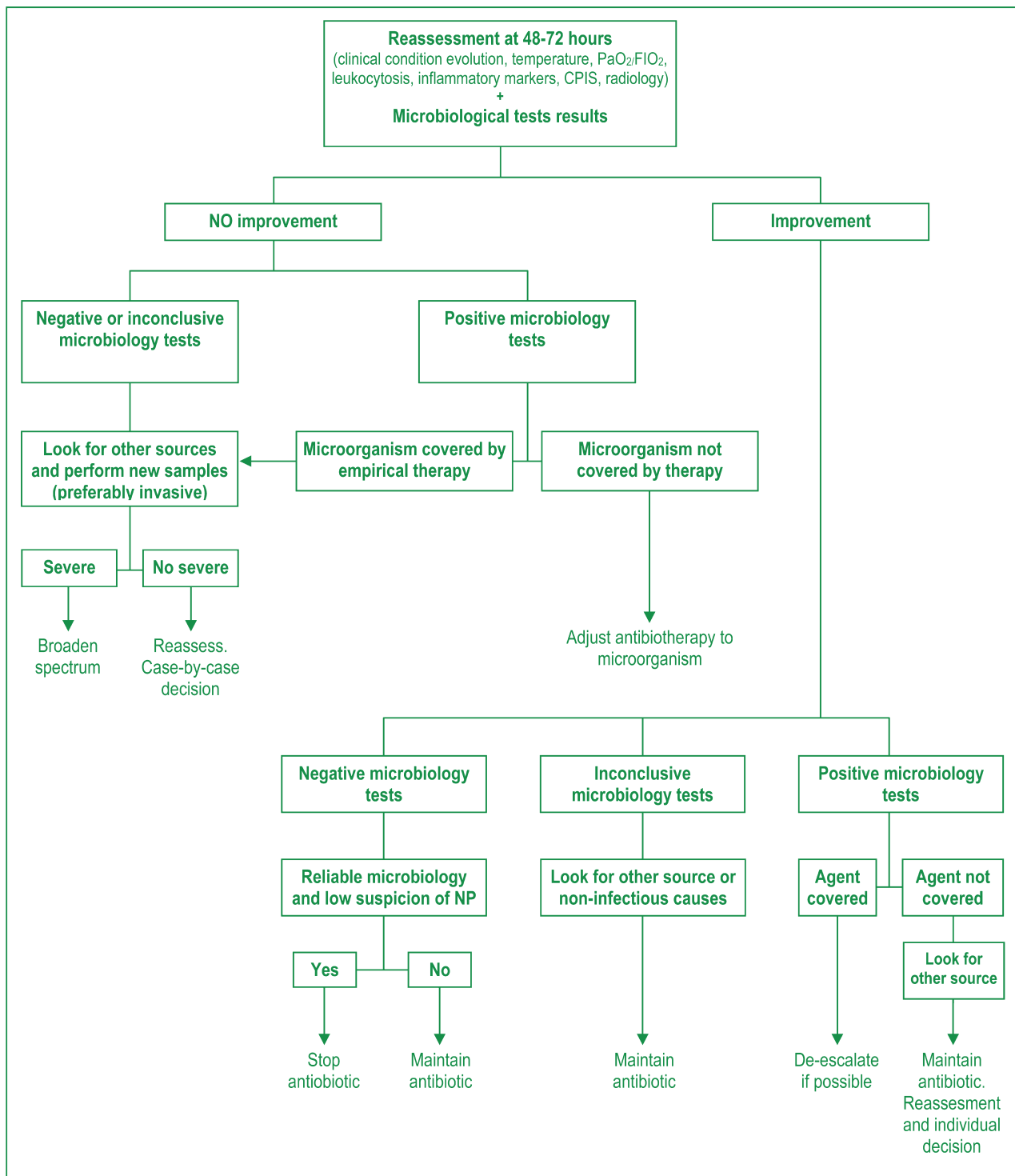
When there is clinical improvement and the pathogen has been identified, the recommended course of action is de-escalation of treatment to reduce the impact of broad-spectrum antibiotic treatment. It is therefore essential to have taken reliable microbiological samples so that trust in the results makes it possible to decide to de-escalate or discontinue antibiotic treatment.

The panel discussed the most suitable courses of action in the different scenarios of NP progression, which are summarized in Algorithm 3.

Algoritmo 3 – Reavaliação clínica e microbiológica



Algoritmo 3 – Clinical and microbiological reassessment



**Como proceder na ausência de melhoria clínica às 48-72 horas?**

Se os exames microbiológicos forem negativos ou inconclusivos, todos os participantes concordaram com a necessidade de se proceder a novas colheitas de secreções brônquicas, de preferência invasivas, excluir complicações, causas não infecciosas ou outro foco infeccioso extrapulmonar. Em relação à estratégia antibiótica, se o quadro clínico for grave e não se verificar melhoria, todos concordaram na necessidade de alargar o espectro. Na ausência de gravidade do quadro clínico, foi consensual a necessidade de reavaliação e decisão terapêutica individualizada. Se os exames microbiológicos forem positivos e o microrganismo identificado não estiver coberto pela antibioterapia inicial, verificou-se consenso em relação à necessidade de adaptar a antibioterapia com base no antibiograma. Se o microrganismo identificado for susceptível à antibioterapia, os participantes recomendaram a mesma atitude adoptada para os exames microbiológicos negativos ou inconclusivos.

**Como proceder na presença de melhoria clínica às 48-72 horas?**

Se os exames microbiológicos forem negativos, houve consenso na decisão de suspender a antibioterapia se se verificarem os seguintes pressupostos: Baixo grau de suspeição de PN e fiabilidade do resultado microbiológico. Caso contrário, foi recomendada a manutenção da antibioterapia.

Perante exames microbiológicos inconclusivos, verificou-se consenso na necessidade de despistar outra causa para o quadro clínico do doente e na manutenção da antibioterapia em curso. Foi, também, consensual a decisão de não suspender a antibioterapia, mesmo se o CPIS for < 6.

**How do we proceed in the absence of clinical improvement after 48-72 hours?**

If the microbiology tests were negative or inconclusive, all the participants agreed on the need for preferably invasive collection of new bronchial secretion samples, excluding complications, non-infectious causes and other extrapulmonary sources of infection. Where antibiotic treatment was concerned, if the patient's condition was serious and there was no improvement, all agreed on the need to broaden the spectrum. If the patient's condition was not serious, they agreed on the need for reassessment and an individual choice of treatment.

If the microbiology tests were positive and the microorganism in question was not covered by the initial antibiotic treatment, the participants agreed on the need to adjust the antibiotic treatment based on the antibiogram. If the microorganism was susceptible to antibiotic treatment, the panel recommended the same course of action as that recommended for negative or inconclusive microbiology tests

**How do we proceed in case of clinical improvement after 48 to 72 hours?**

If the microbiology tests were negative, the participants agreed on discontinuing antibiotic treatment if there was low suspicion of NP and a reliable microbiological result. Otherwise, they recommended continuing antibiotic treatment.

If the microbiology tests were inconclusive, they agreed on the need to screen for another cause for the patient's condition and maintain current antibiotic treatment. There was also a consensual decision not to dis-



Com exames microbiológicos positivos e o agente identificado coberto pela antibioterapia prescrita, houve unanimidade na necessidade de manter antibioterapia, devendo esta ser descalada sempre que possível. Se o patógeno não estiver coberto pela antibioterapia, foi consensual a necessidade de excluir outro foco infeccioso e de manter terapêutica antibiótica, embora não tenha havido consenso na eventual modificação da antibioterapia de modo a cobrir o agente identificado, devendo, neste contexto, as decisões ser individualizadas.

## Parte VI – Prevenção

As estratégias de prevenção da pneumonia bacteriana nosocomial incluem a educação e o envolvimento dos profissionais de saúde na implementação das regras de prevenção, a vigilância epidemiológica da infecção, a execução de medidas que modificam os factores de risco do doente e a interrupção da transmissão dos microrganismos pelos dispositivos médicos ou interpessoal. De entre as medidas que modificam os factores de risco do hospedeiro, destacam-se (adaptado de <sup>91 e 125</sup>):

- vacinação antipneumocócica;
- retirar os dispositivos logo que possível (sonda gástrica, tubo endotraqueal, etc.);
- utilizar, se possível, ventilação mecânica não invasiva em vez da invasiva;
- evitar a reentubação endotraqueal;
- preferir a entubação orotraqueal, em vez da nasotraqueal;
- preferir a posição semi-sentado com a cabeça elevada a 30-45 graus;
- avaliar por rotina o correcto posicionamento da sonda de alimentação e a tolerância

continue antibiotic treatment even if CPIS was <6.

If the microbiology tests were positive and the agent was covered by the antibiotic treatment prescribed, they were unanimous as to the need to maintain antibiotic treatment, with de-escalation whenever possible. If the pathogen was not covered by antibiotic treatment, they agreed on the need to rule out other sources of infection and maintain antibiotic therapy, though they were unable to reach a consensus on possible changes in antibiotic treatment to cover the agent identified. Decisions in this case should be made on a case-by-case basis.

## Part VI – Prevention

The strategies for preventing bacterial nosocomial pneumonia include educating and involving healthcare professionals in prevention, epidemiological monitoring of infection, patient-risk modifying measures and interruption of the transmission of microorganisms by people or medical devices. Measures that change host risk factors include (adapted from <sup>91 and 125</sup>):

- anti-pneumococcal vaccination
- removing all devices as soon as possible (gastric tube, endotracheal tube, etc)
- using non-invasive instead of invasive mechanical ventilation, if possible
- avoiding endotracheal reintubation
- favoring orotracheal over nasotracheal intubation;
- favoring a semi-recumbent position with the head of the bed at 30-45 degrees
- routinely checking the correct positioning of the feeding tube and gastrointestinal

- gastrintestinal, evitando resíduo gástrico significativo (superior a 150-200 ml);
- desenvolver um programa de higiene oral que pode incluir um antisséptico; usar solução oral de clorhexidina no período perioperatório de cirurgia cardíaca;
- incentivar, sempre que possível, as inspirações profundas e o levantar precoce no período pós-operatório.

O cumprimento das regras para a interrupção da transmissão de microrganismos é de vital importância, nomeadamente (adaptado de <sup>91 e 125</sup>):

- aplicação rigorosa das precauções básicas, nomeadamente descontaminação das mãos com lavagem ou utilização de antisséptico em solução alcoólica e correcta utilização das barreiras protectoras;
- condições de assepsia na realização de traqueostomia;
- correcta lavagem, desinfeção, esterilização e manutenção dos equipamentos e dispositivos de apoio respiratório;
- os humidificadores de água aquecida (“painéis”) e os circuitos externos não devem ser substituídos, por rotina, mas apenas por avaria mecânica ou manifesta contaminação; neste tipo de humidificadores só se deve utilizar água esterilizada; periodicamente deve proceder-se à drenagem e eliminação dos líquidos condensados nos circuitos externos, evitando a sua passagem para as vias respiratórias do doente;
- os HME (*heat and moisture exchanger* – permutadores de calor e humidade) e os respectivos circuitos não devem ser substituídos por rotina, a não ser quando se apresentem visivelmente sujos ou com mau funcionamento.

- tolerance and avoiding significant gastric residue (over 150-200 ml)
- developing an oral hygiene program, which may include an antiseptic and using oral chlorhexidine solution in the cardiac surgery perioperative period
- whenever possible, encouraging the patient to take deep breaths and get up as soon as possible in the post-operative period

It is essential to abide by the rules for stopping transmission of microorganisms, as follows (adapted from <sup>91 and 125</sup>):

- strict application of basic precautions, such as decontamination of hands by washing or using an alcohol-solution antiseptic and correct use of barrier protection
- aseptic conditions during tracheostomy
- correct washing, disinfection, sterilization and maintenance of ventilation equipment and devices
- warm water humidifiers and external circuits should not be replaced routinely but only in case of mechanical failure or obvious contamination. Only sterilized water should be used in this type of humidifier. They should be periodically drained and the condensation on the outside removed and kept out of contact with the patient’s airways
- HMEs (heat and moisture exchangers) and their circuits should not be replaced routinely unless they are visibly dirty or malfunctioning

Recently, the US Institute for Healthcare Improvement established a set of five measures called a Ventilator Bundle<sup>126</sup> to reduce

Recentemente, nos EUA, o *Institute for Healthcare Improvement* estabeleceu um conjunto de cinco atitudes designadas por “Ventilator Bundle”<sup>26</sup> no sentido de reduzir a incidência de VAP, tendo os resultados iniciais sido muito encorajadores. Estes procedimentos incluem a elevação da cabeceira a 30-45°, períodos de suspensão diária de sedativos, avaliação diária da possibilidade de extubação e profilaxia da úlcera péptica e da trombose venosa profunda. Em relação à profilaxia da úlcera de *stress*, não existem recomendações para o uso preferencial do sucralfato, antagonistas H<sub>2</sub> ou antiácidos. No entanto, os inibidores das bombas de prótons e os antagonistas H<sub>2</sub> estão associados a menores taxas de hemorragia gastrointestinal, pelo que podem reduzir a necessidade de transfusão que alguns autores identificaram como factor de risco independente para VAP<sup>1,91</sup>.

A insulino-terapia intensiva nos doentes críticos, com manutenção de glicemias entre os 80-100 mg/dl, reduz a duração da ventilação mecânica, pelo que eventualmente poderá diminuir a incidência de VAP<sup>127</sup>. No entanto, dado o risco de hipoglicemia e a exigência de recursos, esta estratégia necessita de uma melhor avaliação<sup>125</sup>.

Em matéria de prevenção, ainda existem muitas questões não resolvidas. No entanto, é indiscutível que, a par da vigilância da política de antibióticos em cada instituição e da optimização do diagnóstico e da terapêutica inicial, o cumprimento das regras de prevenção internacionalmente recomendadas é determinante para a modificação do prognóstico da pneumonia nosocomial.

Tendo em consideração a realidade e os meios disponíveis no nosso país, os participantes neste documento de consenso identificaram 4 áreas críticas de intervenção para as quais propuseram um conjunto de recomendações

the incidence of VAP. The initial results have been very encouraging. These procedures include raising the head of the bed to 30°-45°, daily suspension of sedatives, daily assessment of the possibility of extubation, and prophylaxis for peptic ulcer and deep vein thrombosis

There are no recommendations as to the preferential use of sucralfate, H<sub>2</sub> antagonists or antacids for prophylaxis of stress ulcers. However, proton pump inhibitors and H<sub>2</sub> antagonists are associated with lower rates of gastrointestinal bleeding and so may reduce the need for transfusions, which some authors have identified as an independent risk factor for VAP<sup>1,91</sup>.

Intensive insulin therapy in critical patients, maintaining glycemia between 80-100 mg/dl reduces the duration of mechanical ventilation and may therefore lower the incidence of VAP<sup>127</sup>. However, given the risk of hypoglycemia and the need for back up (recursos?), this strategy needs further evaluation<sup>125</sup>.

Where prevention is concerned, there are still many unanswered questions. Nevertheless, there can be no doubt that, in addition to each hospital’s monitoring of its antibiotic policy and the optimization of diagnosis and initial treatment, compliance with internationally recommended prevention rules is decisive in changing the prognosis of nosocomial pneumonia.

Considering the reality and available resources in Portugal, the panel identified four critical areas of intervention for which they proposed a set of recommendations (Table XIII). Most of the recommendations are easy to implement and are supported by a large number of controlled, randomized studies.

(Quadro XIII). A maioria destas recomendações é de fácil implementação e apresenta um nível de evidência elevado, suportado em múltiplos estudos controlados e aleatorizados.

**Quadro XIII** – Prevenção da pneumonia nosocomial

Área de intervenção	Medidas recomendadas
Programa de controlo de infeção hospitalar	<ul style="list-style-type: none"> <li>– educação e formação dos profissionais;</li> <li>– lavagem das mãos;</li> <li>– identificação e isolamento, sempre que possível, dos doentes com microrganismos multirresistentes;</li> <li>– vigilância epidemiológica e microbiológica periódica;</li> <li>– política de prescrição de antimicrobianos.</li> </ul>
Entubação e ventilação mecânica	<ul style="list-style-type: none"> <li>– evitar a entubação e a reentubação, se possível optar por ventilação não invasiva;</li> <li>– preferir a entubação orotraqueal e orogástrica;</li> <li>– evitar sedação profunda prolongada e agentes paralisantes;</li> <li>– períodos de suspensão diária da sedação;</li> <li>– avaliação diária da possibilidade de extubação.</li> </ul>
Posicionamento e alimentação	<ul style="list-style-type: none"> <li>– manutenção da cabeceira entre 30-45°;</li> <li>– alimentação entérica preferível em relação à alimentação parentérica.</li> </ul>
Prevenção da úlcera péptica	<ul style="list-style-type: none"> <li>– utilizar sucralfato, antagonistas H<sub>2</sub> ou inibidores da bomba de prótons;</li> <li>– menores taxas de hemorragia gastrointestinal com os antagonistas H<sub>2</sub> e os inibidores da bomba de prótons.</li> </ul>

**Table XIII** – Prevention of nosocomial pneumonia

Area of intervention	Recommended measures
Hospital infection control program	<ul style="list-style-type: none"> <li>– education and training of healthcare professionals;</li> <li>– washing hands;</li> <li>– identification and isolation of patients with multidrug-resistant microorganisms;</li> <li>– regular epidemiological and microbiological monitoring;</li> <li>– antimicrobial prescription policy .</li> </ul>
Intubation and mechanical ventilation	<ul style="list-style-type: none"> <li>– avoiding intubation and reintubation and non-invasive ventilation if possible;</li> <li>– favoring orotracheal and orogastric intubation;</li> <li>– avoid prolonged deep sedation and paralyzing agents;</li> <li>– daily periods of suspended sedation</li> <li>– daily evaluation of the possibility of extubation.</li> </ul>
Positioning and feeding	<ul style="list-style-type: none"> <li>– keeping head of the bed between 30° and 45°;</li> <li>– enteral feeding preferable to parenteral feeding.</li> </ul>
Prevention of peptic ulcer	<ul style="list-style-type: none"> <li>– sucralfate, H<sub>2</sub> antagonists or proton pump inhibitors;</li> <li>– lower rates of gastrointestinal bleeding with H<sub>2</sub> antagonists and proton pump inhibitors.</li> </ul>

## DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE PNEUMONIA NOSOCOMIAL

Filipe Froes, José Artur Paiva, Piedade Amaro, João Pedro Baptista, Gabriela Brum, Henrique Bento, Paula Duarte, Conceição Sousa Dias, Carlos Glória, Helena Estrada, Luís Telo, Eduardo Silva, João Gonçalves Pereira, Germano do Carmo

Para sintetizar as principais medidas e facilitar a sua implementação na rotina diária, propõe-se a utilização do acrónimo “**A MENTE**” na prevenção da pneumonia nosocomial e com o seguinte significado:

- **A** de Acordar: evitar sedação profunda e agentes paralisantes e promover períodos de suspensão diária de sedação;
- **M** de Mãos: lavagem/desinfecção das mãos e cumprimento das medidas de assepsia;
- **E** de Elevação da cabeceira do leito a 30-45°;
- **N** de Nutrição, de preferência entérica e contribuindo para prevenir a úlcera péptica;
- **T** de Tubos: evitar entubar (ventilação não invasiva, se possível), extubar e retirar outros tubos e acessos o mais cedo possível;
- **E** de Educação: formação e envolvimento dos profissionais de saúde através de um programa de controlo de infecção hospitalar.

### Parte VII – Conclusão

As recomendações podem ser resumidas nas seguintes vinte ideias fundamentais (Quadro XIV).

#### Declaração de conflito de interesses

Todas as despesas decorrentes da elaboração deste documento de consenso sobre pneumonia nosocomial foram suportadas na totalidade por fundos próprios da Sociedade Portuguesa de Pneumologia e da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos. A SPP e SPCI não receberam suporte financeiro ou qualquer outro tipo de patrocínio para a sua realização. Todos os participantes (autores ou observadores) declararam não ter qualquer interesse financeiro, incluindo ações, ou exercido funções de consultor ou de investigador principal de fármaco na área da antibioterapia em empresa relacionada com a indústria farmacêutica durante o período de elaboração deste documento e nos dois anos anteriores.

We suggest the acronym **AHENTE** to summarize the main ways of facilitating their implementation in daily practice to prevent nosocomial pneumonia.

- **A** for awake – avoid deep sedation and paralyzing agents and suspend sedation for a while every day
- **H** for hands – wash or disinfect hands and abide by asepsis rules
- **E** for elevation of the head of the bed to 30°-45°
- **N** for nutrition, preferably enteral and helping to prevent peptic ulcer
- **T** for tubes – avoid intubation (non-invasive ventilation, if possible), extubate and remove other tubes and accesses as early as possible
- **E** for education – training and involvement of healthcare professionals in a hospital infection control program

### Part VII – Conclusion

Our recommendations are summarized in the following 20 basic ideas (Table XIV).

#### Conflict of interest statement

All the costs of preparing this consensus document on nosocomial pneumonia were borne by the Portuguese Pulmonology Society and the Portuguese Intensive Care Society. They received no financial support or any kind of sponsorship.

All the participants (authors and observers) stated that they had no financial interest, including shares, and had not worked as consultants or principle investigators in the area of antibiotic treatment for any company associated with the pharmaceutical industry during the preparation of this document or in the two years preceding it.

**Quadro XIV – Vinte ideias fundamentais para a abordagem da pneumonia nosocomial (SPP+SPCI)****1. Conceitos**

- 1.1. Pneumonias relacionadas com actos e procedimentos invasivos devem ser tratadas como nosocomiais.
- 1.2. A separação entre pneumonias precoces e tardias é útil para a selecção terapêutica (<5 dias e ≥ 5 dias).
- 1.3. Mais do que considerar um grupo de pneumonias relacionadas com cuidados de saúde, devem ser valorizados os factores de risco individuais, doente a doente.
- 1.4. São critérios de referenciação para UCI: necessidade de ventilação mecânica invasiva ou não invasiva, choque séptico ou sépsis grave (sem choque), necessidade de  $FIO_2 > 35\%$  para manter  $SaO_2 > 90\%$  ou  $PaO_2/FIO_2 < 200$ , ou outra falência orgânica, além da respiratória.

**2. Diagnóstico**

- 2.1. Na suspeita do diagnóstico de PN, devem colher-se amostras para exames microbiológicos, iniciar antibioterapia empírica e excluir focos extrapulmonares de infecção e causas não infecciosas; a realização dos exames microbiológicos não deve atrasar o início da antibioterapia.
- 2.2. Na suspeita de PN, tanto no doente não entubado como no doente entubado, devem ser imediatamente colhidas: hemoculturas, secreções respiratórias e líquido pleural por toracocentese (se houver derrame pleural).
- 2.3. No doente não entubado, deve ser ponderada, doente a doente, a relação risco/benefício da realização de técnicas invasivas.
- 2.4. No doente entubado, deve ser realizado LBA ou EBP, se estiverem reunidas as condições de exequibilidade do procedimento e de rendibilidade da amostra biológica.

**3. Terapêutica**

- 3.1. Deve iniciar-se antibioterapia empírica, endovenosa, adequada e com doses maximizadas dentro da primeira hora após a presunção do diagnóstico de PN.
- 3.2. São factores de risco de MMR: (1) pneumonia tardia (≥ 5 dias) ou hospitalização prévia nos três meses anteriores; (2) antibioterapia prévia recente; (3) DPOC grave ou doença estrutural pulmonar; (4) imunodepressão.
- 3.3. PN em doente sem factores de risco: amoxicilina + ácido clavulânico.
- 3.4. PN em doente com um destes factores de risco: cobertura para *Pseudomonas aeruginosa*, geralmente com beta-lactâmico antipseudomonas + aminoglicosídeo.
- 3.5. PN em doente com dois ou mais destes factores de risco: cobertura para *Pseudomonas aeruginosa* e MRSA.
- 3.6. Cobertura para *Acinetobacter* a decidir localmente.

**4. Reavaliação**

- 4.1. Reavaliação às 48-72 horas, com base na clínica, temperatura, leucócitos, marcadores inflamatórios, CPIS,  $PaO_2/FIO_2$  e dados microbiológicos.
- 4.2. Manter procura sistemática de outros focos infecciosos e causas não infecciosas, sempre que houver discordância entre a evolução clínica e os dados microbiológicos.
- 4.3. Sempre que possível, descalar antibioterapia.
- 4.4. Se houver melhoria clínica, existir baixo grau de suspeita de PN e o resultado microbiológico for fiável e negativo parar antibioterapia.
- 4.5. Dez a 14 dias de tratamento para as PN causadas por bacilos Gram negativos não fermentadores ou por *Legionella* e 7 a 8 dias para todas as outras.

**5. Prevenção**

- 5.1. A prevenção é a melhor maneira de abordar a pneumonia nosocomial, devendo usar-se AMENTE.

## DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE PNEUMONIA NOSOCOMIAL

Filipe Froes, José Artur Paiva, Piedade Amaro, João Pedro Baptista, Gabriela Brum, Henrique Bento, Paula Duarte, Conceição Sousa Dias, Carlos Glória, Helena Estrada, Luís Telo, Eduardo Silva, João Gonçalves Pereira, Germano do Carmo

**Table XIV** – Twenty basic ideas for managing nosocomial pneumonia (SPP+SPCI)

<b>1. Concepts</b>
1.1. Treat pneumonia associated with invasive procedures as nosocomial.
1.2. Distinguishing between early-onset and late-onset pneumonia is useful in selecting treatment (<5 days and ≥ 5 days).
1.3. Rather than considering a group of healthcare-related pneumonias, focus on each individual patient's risk factors.
1.4. Criteria for referral to the ICU are: a need for invasive or non-invasive mechanical ventilation, septic shock or severe sepsis (without shock), need for $FIO_2 > 35\%$ to maintain $SaO_2 > 90\%$ or $PaO_2/FIO_2 < 200$ , or other organ failure in addition to respiratory failure.
<b>2. Diagnosis</b>
2.1. If NP is suspected, take samples for microbiological tests, begin empiric antibiotic treatment and exclude extrapulmonary infection sites and non-infectious causes. Microbiological tests should not delay the start of antibiotic treatment.
2.2. NP is suspected in an intubated or non-intubated patient, immediately take blood cultures, respiratory secretions and pleural fluid by thoracentesis (if there is pleural effusion).
2.3. The risk/benefit ratio of invasive procedures should be considered individually in non-intubated patients.
2.4. BAL or PSB should be carried out on intubated patients if the technique is feasible and the biological sample viable.
<b>3. Treatment</b>
3.1. Adequate, empiric, intravenous antibiotic treatment at maximum dose should be initiated in the first hour after a presumed diagnosis of NP.
3.2. MDR bacteria risk factors are (1) late-onset pneumonia (≥ 5 days) or hospitalization in the preceding three months, (2) recent antibiotic treatment, (3) severe COPD or structural lung disease, (4) immunodepression.
3.3. NP in patients with no risk factors: amoxicillin + clavulanic acid
3.4. NP patients with one of these risk factors: coverage for <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , usually with an anti-pseudomonas beta-lactam + aminoglycoside
3.5. NP patients with two or more risk factors: coverage for <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and MRSA3.6. Coverage for <i>Acinetobacter</i> to be decided locally.
<b>4. Reassessment</b>
4.1. Reassessment at 48-72 hours, based on clinical evolution, temperature, leukocytosis, inflammatory markers, CPIS, $PaO_2/FIO_2$ and microbiological data.
4.2. Keep up systematic screening for other sites of infection and non-infectious causes whenever clinical condition and microbiological data differ.
4.3. De-escalate antibiotic treatment whenever possible.
4.4. If there is a clinical improvement, low indication of NP and reliable negative microbiological test results, stop antibiotic treatment.
4.5. Ten to 14 days of treatment for NP caused by nonfermenting gram-negative bacilli or <i>Legionella</i> and 7 to 8 days for all others.
<b>5. Prevention</b>
5.1. Prevention is the best way to deal with nosocomial pneumonia, using AHENTE.

**Bibliografia / Bibliography**

1. American Thoracic Society Documents. 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.
2. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1999;27:887-92.
3. Campbell G, Niederman M, Broughton W, Craven D, Fein A, Fink M, *et al.* Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1711-25.
4. Rello J, Paiva JA, Baraibar J, Barcenilla F, Bodi M, Castander D, Correa H, Diaz E, Garnacho J, Llorio M, Rios M, Rodriguez A, Solé-Violan. International Conference for the Development of Consensus on the Diagnosis and Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest* 2001;120:955-70.
5. Jordà R, Torres A, Ariza FJ, Álvarez-Lerma F, Barcenilla F, *et al.* Recomendaciones para el tratamiento de la neumonía intrahospitalaria grave. *Arch Bronconeumol* 2004;40:518-33.
6. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:867-903.
7. Torres A, Aznar R, Gatell JM, *et al.* Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:523-28.
8. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Montserrat V, Bellm L, Redman R, Kollef MR. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002;122:2115-21.
9. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, *et al.* The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critical ill patient. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1249-1256.
10. El Solh AA, Sikka P, Ramadan F, Davies J. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:645-51.
11. El Solh AA, Aquilina AT, Dhillon RS, Ramadan F, Nowak P, Davies J. Impact of invasive strategy on management of antimicrobial treatment failure in institutionalized older people with severe pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1038-43.
12. Fabregas N, Ewig S, Torres A, *et al.* Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative evaluation using immediate post mortem biopsies. *Thorax* 1999;54: 867-73.
13. Delclaux C, Roupie E, Blot F, Brochard L, Lemaire F, Brun-Buisson C. Lower respiratory tract colonization and infection during severe acute respiratory distress syndrome: incidence and diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:1092-8.
14. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, Jolly EC. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997;111:676-85.
15. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002;122:262-8.
16. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med* 1996;22:387-94.
17. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stephan F, Similowski T, Mercat A, Diehl JL, Sollet JP, Tenaillon A. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2000;132:621-30.
18. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, Clementi E, Gonzalez J, Jusserand D, Asfar P, Perrin D, Fieux F, Aubas S. PneumA Trial Group: Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*. 2003;290:2588-98.
19. Heyland DK, Cook DJ, Marshall J, Heule M, Guslits B, Lang J, Jaeschke R. The clinical utility of invasive diagnostic techniques in the setting of ventilator-associated pneumonia. Canadian Critical Care Trials Group. *Chest*. 1999;115:1076-84.
20. Kirtland SH, Corley DE, Winterbauer RH, Springmeyer SC, Casey KR, Hampson NB, Dreis DF. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a comparison of histologic, microbiologic, and clinical criteria. *Chest* 1997;112:445-57.
21. Wermert D, Marquette CH, Copin MC, Wallet F, Fracellari A, Ramon P, Tonnel AB. Influence of pulmonary bacteriology and histology on the yield of diagnostic procedures in ventilator-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:139-47.
22. Rouby JJ, Martin De Lassale E, Poete P, Nicolas MH, Bodin L, Jarlier V, Le Charpentier Y, Grosset J, Viars P. Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill. Histologic and bacteriologic aspects. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1059-66.
23. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, *et al.* Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analy-



## DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE PNEUMONIA NOSOCOMIAL

Filipe Froes, José Artur Paiva, Piedade Amaro, João Pedro Baptista, Gabriela Brum, Henrique Bento, Paula Duarte, Conceição Sousa Dias, Carlos Glória, Helena Estrada, Luís Telo, Eduardo Silva, João Gonçalves Pereira, Germano do Carmo

- sis of bronchoscopic and non-bronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1121-9.
24. Singh N, Rogers P, Atwood CW, *et al.* 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;162:505-11.
25. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, *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;31:676-82.
26. Fartoukh M, Maître B, Honoré S, *et al.* Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation. The Clinical Pulmonary Infection Score Revisited. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:173-79.
27. Papazian L, Thomas P, Garbe L, *et al.* Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1982-91.
28. Franklin C, *et al.* Reduced mortality of pneumococcal bacteremia after early intensive care. *J Intensive Care* 1994;6: 302-7.
29. Niederman M. Gram-negative colonization of the respiratory tract: pathogenesis and clinical consequences. *Semin Respir Infect* 1990 Sep;5(3):173-84.
30. Hayon J, Figliolini C, Combes A, Trouillet JL, Kassis N, Dombret MC, Gibert C, Chastre J. Role of serial routine microbiologic culture results in the initial management of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:41-6.
31. ERS Task Force. Ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2001;17:1034-45.
32. Luna C, Videla A, Matterna J, *et al.* Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a diagnostic tool in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1999;116:1075-84.
33. Tablan OC, *et al.* Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia: recommendations of the CDC and the Health-care Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004;53 (RR03):10-13.
34. Kollef MH, Sherman G, Ward S, *et al.* Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115:462-474.
35. Kollef M, Ward S. The Influence of Mini-BAL Cultures on Patient Outcomes. Implications for the Antibiotic Management of Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest* 1998; 113:412-20.
36. Weinstein M, Towns M, Quartey S, *et al.* The Clinical Significance of Positive Blood Cultures in the 1990s: A Prospective Comprehensive Evaluation of the Microbiology, Epidemiology, and Outcome of Bacteremia and Fungemia in Adults. *CID* 1997;24:584-602.
37. Paepe PD, Belpaire FM, Buylaert WA. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations when treating patients with sepsis and septic shock. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 1135-51.
38. Pereira JG. Antibioterapia na pneumonia: A emergência das resistências. *Revista de Infecções Respiratórias* 2005; 1: 4-12.
39. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001;29:1109-15.
40. Sieger B, Berman SJ, Geckler R, Farkas S. Empiric treatment of hospital-acquired lower respiratory tract infections with meropenem or ceftazidime with tobramycin: A randomized study. *Crit Care Med* 1997; 25:1663-70.
41. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, *et al.* De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia *Crit Care Med* 2004; 32: 2183-2190.
42. Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2004; 125:1791-1799.
43. Jacobs MR. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 589-96.
44. Andes D, Anon J, Jacobs MR, Craig WA. Application of pharmacokinetics and pharmacodynamics to antimicrobial therapy of respiratory tract infections. *Clin Lab Med* 2004; 24: 477-502.
45. Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of b-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin N Am* 2003; 17: 479-501.
46. Isada CM, Kasten BI, Goldman MP, Gray LD, Aberg JA. *Infectious diseases handbook*. 5<sup>th</sup> edition. Lexi-Comp. 2003.
47. Pereira JG. Antibióticos em perfusão contínua. *Revista Portuguesa de Medicina Intensiva* 2004; 13: 15-9.
48. Leder K, Turnidge JD, Korman TM, Grayson ML. The clinical efficacy of continuous-infusion flucloxacillin in serious staphylococcal sepsis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999; 43: 113-8.
49. Grant EM, Kuti JL, Nicolau DP, Nightingale C, Quintiliani R. Clinical efficacy and pharmacoeconomics of a

- continuous-infusion piperacillin-tazobactam program in a large community teaching hospital. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 471-83.
50. Lipman J, Gomersall CD, Ginc T, Joyntb GM, Youngb RJ. Continuous infusion ceftazidime in intensive care: a randomized controlled trial. *J Antimicrobial Chemotherapy* 1999; 43: 309-11.
51. Joynt GM, Lipman J, Gomersall CD, Young RJ, Wong ELY, Gin T. The pharmacokinetics of once-daily dosing of ceftriaxone in critically ill patients. *J Antimicrobial Chemotherapy* 2001; 47: 421-9.
52. Lipman J, Wallis SC, Rickard C. Low plasma cefepime levels in critically ill septic patients: Pharmacokinetic modeling indicates improved troughs with revised dosing. *Antimicrob Agent Chemother* 1999; 43: 2559-61.
53. Li J, Nation R, Turnidge J, Milne R, *et al.* Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis* 2006;6: 589-601.
54. Turnidge J. Pharmacodynamics and dosing of aminoglycosides. *Infect Dis Clin N Am* 2003;17:503-28.
55. Hermsen ED, Sullivan CJ, Rotschafer JC. Polymyxins: Pharmacology, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical applications. *Infect Dis Clin N Am* 2003; 17: 54562.
56. Li J, Turnidge J, Milne R, Nation RL, Coulthard K. *In vitro* pharmacodynamic properties of Colistin and Colistin Methanesulfonate against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agent Chemother* 2001; 45: 781-5.
57. Wyncoll DL, Bowry R, Giles LJ. Antibiotics in continuous infusion: Time for re-evaluation? In: Vincent JL (Ed.). *Year Book of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, New York 2002: 398-406.
58. Rello J, Ausina V, *et al.* Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1993; 104:1230-5.
59. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, *et al.* Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:531-9.
60. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, *et al.* Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation: prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:877-84.
61. Rello J, Quintana E, Ausina V, *et al.* Incidence, etiology and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest* 1991; 100:439-44.
62. Brewer SC, Wunderink RG, Jones CB, *et al.* Ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 1996;109: 1019-29.
63. Leroy O, Jaffré S, d'Ecrivan T, *et al.* Hospital-Acquired Pneumonia. Risk factors for antimicrobial-resistant causative pathogens in critically ill patients. *Chest* 2003;123:2034-42.
64. Sadikot RT, Blackwell TS, Christman JW, *et al.* Pathogen-host interaction in *Pseudomonas aeruginosa* Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1209-23.
65. Chatzinikolaou I, Abi-Said D, Bodey GP, *et al.* Recent experience with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with cancer: retrospective analysis of 24 episodes. *Arch Intern Med* 2000;160:501-9.
66. Chastre J, Trouillet JL. Problem pathogens *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter*. *Semin Respir Infect* 2000;15:287-98.
67. Vidal F, Mens J, Martinez JA, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients infected with HIV-1. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18: 473-7.
68. Rello J, Ausina V, Ricart M, *et al.* Risk factors for infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 1994; 20:193-8.
69. Sopena N, Sabria M, Pedro-Botet ML, *et al.* Prospective study of community-acquired pneumonia of bacterial etiology in adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18:852-8.
70. Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, *et al.* Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Intern Med* 2002;162:1849-58.
71. Groenewegen KH, *et al.* Bacterial infections in patients requiring admission for an acute exacerbation of COPD; a 1-year prospective study. *Respir Med* 2003; 97:770-7.
72. Nseir S, Pompeo C, Soubrier S, *et al.* Impact of Ventilator-associated pneumonia on outcome in patients with COPD. *Chest* 2005; 128:1650-6.
73. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, *et al.* A comparative analysis of patients with early-onset versus late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest* 2000; 117:1434-42.
74. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:608-13
75. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, *et al.* The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;118:146-55.
76. Rello J, Torres A, Ricart M, *et al.* Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1545-49.

## DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE PNEUMONIA NOSOCOMIAL

Filipe Froes, José Artur Paiva, Piedade Amaro, João Pedro Baptista, Gabriela Brum, Henrique Bento, Paula Duarte, Conceição Sousa Dias, Carlos Glória, Helena Estrada, Luís Telo, Eduardo Silva, João Gonçalves Pereira, Germano do Carmo

77. Rello J, Quintana E, Ausina V, *et al.* Risk factors for *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia in critically ill patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1320-4.
78. Solomkin JS, Bjornson HS, Cainzos M, *et al.* A consensus statement on empiric therapy for suspected gram-positive infections in surgical patients. *Am J Surgery* 2004;187:134-145.
79. Vuagnat A, Stern R, Lotthe A, *et al.* High dose vancomycin for osteomyelitis: continuous vs. intermittent infusion. *Journal Clinical Pharmacy Therapeutics* 2004; 29:351-7.
80. Pereira JM, Azevedo A, Paiva JA. Continuous infusion of vancomycin: is it a step forward in vancomycin therapy? *Intensive Care Med* 2005; 31; Suppl 1: S222.
81. Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, Rauss A *et al.* Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:2460-7
82. Rello J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, Garnacho-Montero J *et al.* Pneumonia caused by oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* treated with glycopeptides. *Crit Care Med* 2005; 33:1983-7.
83. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyva C, Jiménez-Jiménez FJ, *et al.* Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: A comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1111-8.
84. Barañbar J, Correa H, Mariscal D, *et al.* Risk factors for infection by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients with nosocomial pneumonia. *Chest* 1997; 112:1050-4.
85. Mahgoub S *et al.* Underlying characteristics of patients harbouring highly resistant *Acinetobacter baumannii*. *Am J Infect Control* 2002;30:386-90.
86. Rodríguez-Baño, *et al.* Clinical features and epidemiology of *Acinetobacter baumannii* colonization and infection in Spanish hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 825-31.
87. Ayan M, *et al.* Bacteriological, clinical and epidemiological characteristics of hospital-acquired *Acinetobacter* infection in a teaching hospital. *J Infect* 2003;54:39-45.
88. Villers D, Espaze E, Coste-Burel M, *et al.* Nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections: microbiological and clinical epidemiology. *Ann Intern Med* 1998; 129:182-9.
89. Corbella X, Pujol M, Ayats J, *et al.* Relevance of digestive tract colonization in the epidemiology of nosocomial infections due to multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 1996; 23:329-34.
90. Lortholary O, Fagon J-Y, Hoi AB, *et al.* Nosocomial acquisition of multiresistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis* 1995; 20:790-6.
91. Tablan OC, *et al.* Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia: recommendations of the CDC and the Health-care Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004;53 (RR03):1-36.
92. Ebiary M, Sarmiento X, Torres A, Nogue S, Mesalles E, Bodi M, Almirall J. Prognostic factors of severe *Legionella* pneumonia requiring admission to ICU. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1467-72.
93. Tkatch, Ls, Kusne S, WD I, *et al.* Epidemiology of legionella pneumonia and factors associated with legionella-related mortality at a tertiary care center. *Clin Infect Dis* 1998;27:1479-86.
94. Carratala J, Gudiol F, Pallares R, *et al.* Risk factors for nosocomial *Legionella pneumophila* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:625-9.
95. Le Saux NM, Sekla L, McLeod J, Parker S, Rush D, Jeffery JR, Brunham RC. Epidemic of nosocomial Legionnaires' disease in renal transplant recipients: a case-control and environmental study. *Can Med Assoc J* 1989;140:1047-53.
96. Yu VL, *et al.* Legionnaires disease: new clinical perspective from a prospective pneumonia study. *Am J Med* 1982; 73:357-61.
97. Stout J, Yu VL, Vickers RM, Shonnard J. Potable water supply as the hospital reservoir for Pittsburgh pneumonia agent. *Lancet* 1982;1:471-2.
98. Sabria M, Campins M. Legionnaire disease: update on epidemiology and management options. *Am J Respir Med* 2003; 2:235-43.
99. Ortolano GA, Mc Alister MB, Angelbeck JA, *et al.* Hospital water point-of-use filtration: A complementary strategy to reduce the risk of nosocomial infection. *Am J Infect Control* 2005; 33:S1-S19.
100. Venezia RA, Agresta MD, Hanley EM, Urquhart K, Schoonmaker D. Nosocomial legionellosis associated with aspiration of nasogastric feedings diluted in tap water. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:529-33.
101. Darelid J, Lofgren S, Malmvall BE. Control of nosocomial Legionnaires' disease by keeping the circulating hot water temperature above 55 degrees C: experience from a 10-year surveillance programme in a district general hospital. *J Hosp Infect* 2002;50:213-9.
102. Hilf M, Yu VL, Sharp J, *et al.* Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 1989; 87: 540-6.
103. Korvick JA, Bryan CS, Farber B, *et al.* Prospective observational study of *Klebsiella* bacteremia in 230 patients:

- outcome for antibiotic combinations versus monotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2639-44.
104. Sandiumengue A, Diaz E, Bodi M, Rello J. Therapy of ventilator-associated pneumonia- A patient-based approach based on the ten rules of "The Tarragona Strategy". *Intensive Care Med.* 2003; 29: 876-83.
105. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef M. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003; 124:1789-97.
106. Lee CM, Lin H K, Liu C P *et al.* Treatment of pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Scand J Infect Dis* 2005;37:195-9.
107. Linden PK, Paterson DL. Parenteral and inhaled colistin fortreatment of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2006;43:S89-94.
108. Montero A, Ariza , Corballa X, *et al.* Antibiotic combinations for serious infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a mouse pneumonia model. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:1085-91.
109. Cisneros-Herreros JM, Garnacho-Montero J, Pachon-Ibanez ME. nosocomial pneumonia due to *Acinetobacter baumannii*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23 suppl 3:46-51.
110. Michalopoulos A, Kasiakou SK, Mastora Z, *et al.* Colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Crit Care* 2005;9:R53-9.
111. Rahal J J. Novel antibiotic combinations against infections with almost completely resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* Species. *Clin Infect Dis* 2006;43:S95-9.
112. Falagas ME, Kasiakou SK, Tsiodras S, *et al.* The use of intravenous and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill patients: a review of the recent literature. *Clin Med Res* 2006;4:138-46.
113. Pedro-Botet ML, Yu V. Treatment and prevention of Legionella infection. UpToDate®. (Accessed April 23, 2006, at [http://patients.uptodate.com/print.asp?print=true&file=pulm\\_inf/6738](http://patients.uptodate.com/print.asp?print=true&file=pulm_inf/6738))
114. Vergis EN, Indorf A, File T, *et al.* Azithromycin vs cefuroxime plus erythromycin for empirical treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: a prospective, randomized, multicenter trial. *Arch Intern Med* 2000;160:1294-300.
115. Blazquez Garrido RM, Espinosa Parra FJ, Frances L, *et al.* Antimicrobial chemotherapy for legionnaires disease: levofloxacin versus macrolides. *Clin Infect Dis* 2005;40:800-6.
116. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Bebear C, Allery A, Bebear C, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud JP. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit: impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic resistant gram-negative bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:837-43.
117. Ferrer M, Ioanas M, Torres A. Evaluation of non-responding patients with ventilator-associated pneumonia. In: Vincent JL (Ed.). *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer-Verlag, Heidelberg (Germany), 2002: 365-375.
118. Lowenkron S, Fein A. The 10 most common questions about non-resolving pneumonia. *Clin Pulm Med* 1995; 2:8897.
119. Kuru T, Lynch JP 3<sup>rd</sup>. Nonresolving or slowly resolving pneumonia. *Clin Chest Med* 1999;20:623-51.
120. Rome L, Murali G, Lippmann M. Nonresolving pneumonia and mimics of pneumonia. *Med Clin North Am* 2001; 85:1511-30.
121. Rello J, Mariscal D, March F, *et al.* Recurrent *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in ventilated patients: relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:912-6.
122. Silver DR, Cohen IL, Weinberg PF. Recurrent *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in an intensive care unit. *Chest* 1992;101:194-8.
123. Crouch Brewer S, Wunderink RG, Jones CB, *et al.* Ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 1996;109:1019-29.
124. Rowe S, Cheadle WG. Complications of nosocomial pneumonia in the surgical patient. *Am J Surg* 2000; 179:63-8.
125. Craven D. Preventing ventilator-associated pneumonia in adults. *Chest* 2006;130:251-60.
126. Berwick DM, Calkins DR, McCammon, *et al.* The 100,000 Lives Campaign: setting a goal and a deadline for improving health care quality. *JAMA* 2006;295:324-7.
127. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, *et al.* Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.