

Camila Hubner Dalmora¹, Caroline Deutschendorf¹, Fabiano Nagel², Rodrigo Pires dos Santos¹, Thiago Lisboa^{2,3}

Definindo pneumonia associada à ventilação mecânica: um conceito em (des)construção

Defining ventilator-associated pneumonia: a (de)construction concept

1. Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA - Porto Alegre (RS), Brasil.

2. Comissão de Controle de Infecção Hospitalar e Serviço de Medicina Intensiva, Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA, Programa de Pós-Graduação em Pneumologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS - Porto Alegre (RS), Brasil.

3. Unidade de Cuidados Intensivos, Hospital Santa Rita, Rede Institucional de Pesquisa e Inovação em Medicina Intensiva (RIPIMI), Complexo Hospitalar Santa Casa - Porto Alegre (RS), Brasil.

“DEFININDO” PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA

A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) é a infecção nosocomial mais comum no ambiente de cuidados intensivos. Tem prevalência variável, com taxas desde 6 até 50 casos por 100 admissões na unidade de terapia intensiva (UTI).^(1,2) Tal variabilidade se deve principalmente a dois aspectos: a presença de diferentes *case-mix* em diferentes unidades avaliadas na literatura e a inexistência de critérios diagnósticos precisos que permitam um diagnóstico operacional acurado, tornando a subjetividade um aspecto importante na definição dos casos e nas decisões terapêuticas.⁽³⁾ Vários estudos demonstram que a incidência dessa infecção aumenta com a duração da ventilação mecânica e apontam taxas de ataque de aproximadamente 3% por dia durante os primeiros 5 dias de ventilação.^(2,4) O desenvolvimento de pneumonia nosocomial e no ambiente de cuidados intensivos, especificamente da PAVM, tem morbidade significativa associada, prolongando o tempo de ventilação mecânica, bem como o tempo de permanência na UTI, com todos os custos associados a esse prolongamento.⁽⁴⁻⁶⁾

O diagnóstico de PAVM à beira do leito leva em consideração uma combinação de achados clínicos, radiológicos e laboratoriais. Dados microbiológicos são utilizados como uma tentativa de refinar a acurácia diagnóstica, dada a baixa especificidade dos critérios clínicos isoladamente. Esses critérios incluem: presença de infiltrado persistente novo ou progressivo OU consolidação OU cavitação; E pelo menos dois desses critérios: febre (temperatura axilar acima de 38°C), sem outra causa OU leucopenia (<4.000 cel/mm³) ou leucocitose (>12.000 cel/mm³) OU surgimento de secreção purulenta ou mudança das características da secreção OU aumento da secreção.

Ainda podem ser considerados fatores importantes a presença de comprometimento funcional (hipoxemia, com piora da relação pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio - PO₂/FiO₂), o aumento de biomarcadores, confusão mental ou surgimento de sepse grave/choque séptico.

A PAVM é considerada com confirmação microbiológica se está presente pelo menos um dos critérios laboratoriais: hemocultura positiva, sem outro foco de infecção aparente OU cultura positiva do líquido pleural OU cultura do lavado broncoalveolar ≥10⁴ UFC/mL ou do aspirado traqueal ≥10⁶ UFC/mL OU exame histopatológico com evidência de infecção pulmonar OU antígeno urinário ou cultura para *Legionella spp.* OU outros testes laboratoriais positivos para patógenos respiratórios (sorologia, pesquisa direta e cultura). Na ausência, de uma dos critérios microbiológicos, é feito o diagnóstico de PAVM clinicamente definida.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 14 de junho de 2013

Aceito em 25 de junho de 2013

Autor correspondente:

Thiago Lisboa

Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2.350 - Rio Branco
CEP: 90420-010 - Porto Alegre (RS), Brasil
E-mail: tlisboa@hotmail.com

DOI: 10.5935/0103-507X.20130017

A definição clínica utilizada amplamente tem acurácia limitada. Diversas condições clínicas podem simular o diagnóstico de PAVM. Klompas,⁽⁷⁾ em uma revisão sistemática de 14 estudos que avaliaram os critérios clínicos e microbiológicos para PAVM com os resultados de autópsia, observou variação importante no grau de concordância de 23 a 92% (prevalência média 47%, IC 95%: 35%-59%). A sensibilidade e a especificidade variavam bastante de acordo com os critérios utilizados nos estudos e do quão rigorosos eram na necessidade da presença dos critérios na definição. Além disso, os critérios clínicos, radiológicos e microbiológicos avaliados isoladamente tiveram acurácia variável, mas invariavelmente baixa. Até 50% dos pacientes que preenchiam critérios para PAVM tinham diagnóstico alternativo. Mesmo os achados radiológicos, quando ausentes, não excluíram a possibilidade de PAVM, apenas diminuindo sua probabilidade. Isso deveu-se principalmente à extrema subjetividade inerente à avaliação de componentes importantes do diagnóstico clínico, com os achados radiológicos e o aspecto das secreções. Uma tentativa de tornar a abordagem diagnóstica menos subjetiva gerou um instrumento para auxiliar no diagnóstico de PAVM: o escore clínico de infecção pulmonar (*Clinical Pulmonary Infection Score*, CPIS), que atribui pontos para critérios clínicos, laboratoriais, radiológicos e microbiológicos.⁽⁸⁾ Escore acima de 6 pontos é sugestivo de pneumonia. No entanto, essa abordagem ainda não foi suficiente para objetivar o diagnóstico, uma vez que o aspecto radiológico e das secreções, com ampla variação subjetiva, estão presentes no escore.

A ausência de um padrão-ouro no diagnóstico de PAVM dificulta a adequada avaliação de diferentes definições de caso, bem como de abordagens sistemáticas para sua confirmação. As variáveis sensibilidade e especificidade dos critérios clínicos disponíveis tornam a avaliação diagnóstica complexa.

Essa complexidade limita a possibilidade de comparação entre diferentes estudos e estratégias de *benchmarking* baseadas na utilização das taxas de PAVM como um marcador de qualidade assistencial.⁽⁹⁻¹¹⁾ Diante da dificuldade diagnóstica, a confirmação desses episódios repousa amplamente na incerteza, e o diagnóstico será invariavelmente probabilístico. Mesmo o uso de culturas quantitativas não tem o poder de definir absolutamente a presença de PAVM, mantendo a confirmação no campo das probabilidades.^(3,12)

IMPACTO DAS ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO NAS TAXAS DE PAVM: TAXA "ZERO"

Diversos fatores de risco para PAVM são passíveis de modificação, de modo que diferentes intervenções têm sido propostas para prevenir sua ocorrência. Inúmeras

medidas isoladas são capazes de impactar nas taxas de PAVM.⁽¹³⁻¹⁶⁾ A evolução das estratégias de prevenção ocorreu com a difusão da ideia de que um grupo de medidas implementadas conjuntamente aumentava o potencial de aderência a essas medidas e seu impacto na prevenção (*bundles*).⁽¹³⁻¹⁶⁾ Alguns estudos, com a aplicação desse conceito, mostram resultados positivos, com significativa redução nas taxas de infecções nosocomiais potencialmente preveníveis⁽¹³⁾ e PAVM.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ Entretanto, a partir de um achado positivo - a redução das taxas de PAVM obtida com a aplicação de *bundles* -, fez-se uma leitura equivocada: o conceito de que todo episódio de pneumonia ocorrido em um paciente sob ventilação mecânica é um evento adverso prevenível. Foram ignoradas diferenças importantes nas populações avaliadas, bem como características fisiopatogênicas da PAVM que a tornam intrinsecamente diferente de outras infecções nosocomiais, como infecção de corrente sanguínea associada a cateter. Difundiu-se o conceito de que as infecções nosocomiais constituem evento adverso totalmente prevenível, sendo sua ocorrência utilizada como indicador de qualidade e desempenho nas UTIs e, conseqüentemente, para fins de *benchmarking*.⁽⁹⁻¹²⁾ Em alguns centros, a exigência de "taxas zero" se tornou real e a PAVM passou a ser, ao lado de outras infecções nosocomiais, não reembolsável pelas fontes pagadoras. Entretanto, existe uma série de limitações para a utilização da PAVM como indicador de qualidade e, principalmente, para *benchmarking*⁽¹²⁾ (Quadro 1).

Quadro 1 - Controvérsias no uso de pneumonia associada à ventilação mecânica como indicador de qualidade e *benchmarking*

Imprecisão diagnóstica
Ausência de padrão-ouro
Diferença entre definição clínica e de vigilância
Diferentes case-mix entre instituições
Subjetividade dos critérios, contribuindo para manipulação de taxas

A principal limitação está na imprecisão de seu próprio diagnóstico, que se dá na prática clínica e em caráter meramente probabilístico. A definição operacional não foi desenhada com a capacidade de ser objetiva, mensurável e comparável, como exige esse fim. O diagnóstico de PAVM é feito com base em dados clínicos, radiológicos e laboratoriais inespecíficos e comuns a outros diagnósticos e complicações frequentes em pacientes críticos em ventilação mecânica (VM), conforme já discutido.^(3,12,17) Diversos estudos demonstraram que, a despeito de serem utilizados critérios definidos, o diagnóstico de PAVM é sujeito a grande variabilidade entre observadores, sendo

que as taxas registradas pelas equipes de vigilância epidemiológica são substancialmente inferiores às aquelas assinadas pelas equipes assistentes nas UTIs.⁽¹⁸⁾ Além disso, os componentes subjetivos presentes na definição permitem a manipulação das taxas e o surgimento de novas entidades cada vez mais prevalentes como traqueobronquite associada a VM ou infecção respiratória inespecífica no paciente intubado. Uma inconsistência presente na maioria dos estudos que reportam reduções “boas demais para serem verdade” nas taxas de PAVM é a ausência de redução significativa no consumo de antimicrobianos nas unidades com “PAVM zero”.

EM BUSCA DE UM MODELO IDEAL

Com essa preocupação, foram publicados vários estudos que buscavam construir um novo modelo de definição de PAVM que fosse mais objetivo, possibilitasse comparações e não permitisse uma variabilidade tão grande.^(9-11,17-19) Klompas et al. descreveram que a prevalência de PAVM definida pelos critérios clínicos apenas variava bastante em função da prevalência de SDRA e de pacientes com edema pulmonar em um modelo matemático.⁽¹⁷⁾ Skrupky et al. encontraram baixa concordância entre duas estratégias de vigilância de PAVM: uma baseada em critérios clínicos do *American College of Chest Physicians* e outra baseada em critérios de vigilância do *National Healthcare Safety Network*⁽¹⁸⁾ Essa discrepância reflete a subjetividade e a inconsistência dos critérios classicamente utilizados, além de demonstrar a falácia que pode derivar do uso dessa medida como um indicador de qualidade assistencial. O primeiro vislumbre de mudança surgiu com um estudo seminal publicado no PLOS One, em 2011, em que Klompas et al. descreveram um novo conceito de complicações associadas a VM (CAVM). Dentro desse conceito, muda-se o foco da causa e monitora-se a consequência clínica.⁽²⁰⁾ Importa menos a causa, mas sim o comprometimento funcional derivado da complicação, já que o comprometimento funcional é algo objetivo, definível e comparável. A definição inicial incluía a necessidade de aumento na pressão expiratória final positiva (PEEP) de pelo menos 2,5 cmH₂O ou um aumento na FiO₂ de pelo menos 15%, que se sustentasse por pelo menos 2 dias. A utilização desse conceito de CAVM, comparado ao de PAVM, mostrou que a CAVM estava associada de maneira significativa a piores desfechos clínicos, como tempo de VM, tempo na UTI e mortalidade hospitalar, enquanto que os critérios clássicos de PAVM não se associaram a diferenças de mor-

talidade.⁽²⁰⁾ Além disso, no grupo com critérios clínicos de PAVM, 33% dos pacientes tinham pneumonia confirmada *versus* 25% do grupo com CAVM. Posteriormente, outro estudo do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), em que variáveis passíveis de serem acessadas de maneira objetiva foram escolhidas para diferentes propostas de definição de PAVM, mostrou que definições onde estavam incluídas deterioração funcional objetiva após um período de estabilidade tinham associação com piores desfechos.⁽²¹⁾ Também, Hayashi et al. descreveram que, enquanto a vigilância e o uso da definição clássica de PAVM demandam maior tempo e trabalho, com alto risco de inacurácia, o uso do conceito de CAVM além de mais objetivo e facilmente identificado, se correlaciona ao desfecho clínico e ao consumo de antibióticos de amplo espectro.⁽²²⁾

NOVA ESTRATÉGIA DE VIGILÂNCIA DE PAVM: RUMO A UMA NOVA DEFINIÇÃO

A publicação pelo CDC em abril de 2013 de novas diretrizes para vigilância de eventos associados a VM⁽²³⁾ mudou radicalmente os critérios de vigilância de pacientes em ventilação mecânica, que considerava exclusivamente a pneumonia e passa agora a considerar, de forma mais abrangente, as complicações relacionadas à ventilação mecânica (Quadro 2).

Esse enfoque, baseado nos dados discutidos acima, objetivou minimizar a subjetividade dos critérios previamente utilizados. Dados como os critérios radiográficos de pneumonia, sinais e sintomas específicos (por exemplo: alteração no padrão da secreção pulmonar) apresentam grande variabilidade de interpretação, descrição e registro, o que dificulta a utilização em programas que medem a qualidade assistencial e para comparações entre instituições e *benchmarking*.

O algoritmo atual se baseia em critérios objetivos, simplificados e potencialmente automáticos, que buscam identificar uma ampla gama de complicações em pacientes adultos submetidos à ventilação mecânica. São critérios facilmente implantáveis, capazes de identificar elementos que impactam no tempo de internação, na morbidade e na mortalidade dos pacientes. O algoritmo inclui metas de vigilância em um grau de hierarquia (Figura 1). A primeira etapa é denominada VAC (do inglês *ventilator-associated condition*) e identifica pacientes cujo desempenho respiratório piorou após um período de estabilidade ou de melhora de pelo menos 2 dias. Considera-se,

Quadro 2 - Novos conceitos na vigilância de pacientes em ventilação mecânica⁽²³⁾

Conceito	Nome	Definição
Nova piora funcional respiratória	Complicação associada a ventilação mecânica	≥2 dias com diminuição ou estabilização da menor PEEP ou FiO ₂ , seguido de aumento na PEEP de ≥3 cm de água ou aumento na FiO ₂ de >20 pontos, sustentada por 2 dias
Nova piora funcional respiratória com evidência de infecção	Infecção relacionada à complicação associada à ventilação mecânica	VAC associada à temperatura <36°C ou >38°C ou contagem de leucócitos ≤4.000 ou ≥12.000 mm ³ , com um ou mais antibióticos novos, mantidos por pelo menos 4 dias, em um período de 2 dias antes ou após o início de VAC, excluindo os primeiros 2 dias de ventilação mecânica
Nova piora funcional respiratória com possível evidência de infecção pulmonar	Pneumonia possível	IVAC associado a Gram de aspirado traqueal ou lavado broncoalveolar com ≥25 neutrófilos e ≤10 células epiteliais por campo de visão, ou cultura positiva com organismo potencialmente patogênico, em um período de 2 dias antes ou após o início de VAC, excluindo os primeiros 2 dias de ventilação mecânica
Nova piora funcional respiratória com provável evidência de infecção pulmonar	Pneumonia provável	IVAC associado a Gram de aspirado traqueal ou lavado broncoalveolar com ≥25 neutrófilos e ≤10 células epiteliais por campo de visão E aspirado endotraqueal com ≥10 ⁵ UFC/mL ou cultura de lavado broncoalveolar com ≥10 ⁴ UFC/mL, ou aspirado endotraqueal ou lavado broncoalveolar semiquantitativo equivalente, em um período de 2 dias antes ou após o início de VAC, excluindo os 2 primeiros dias de ventilação mecânica

VAC - ventilator-associated condition; IVAC - infection-related ventilator associated complication; PEEP - pressão positiva expiratória final.

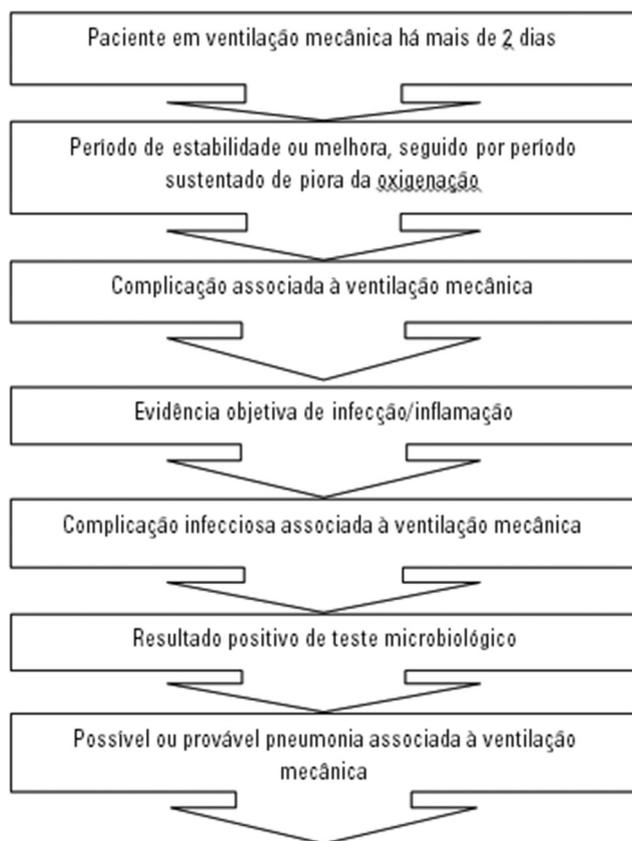


Figura 1 - Algoritmo de avaliação de complicações associadas à ventilação mecânica em pacientes criticamente doentes.

nesse caso, uma piora funcional significativa que exija aumento na PEEP e na FiO₂, com alteração sustentada por 2 dias. Dessa forma, podem ser abrangidas todas as complicações pulmonares e não pulmonares capazes de causar alterações sustentadas na ventilação do paciente. Como alguns desses eventos são consequências imprevisíveis ou não necessariamente preveníveis em 100% das ocasiões, o “zero” parece ser um objetivo mais difícil de ser obtido. Além disso, a variabilidade de registro e detecção diminui de maneira significativa, minimizando o risco de manipulação de taxas.

Quando se considera a possibilidade de infecção como causa da VAC define-se IVAC (do inglês *infection-related ventilator associated complication*). Um quadro de deterioração respiratória e comprometimento funcional sustentado, associado a alteração de temperatura, leucograma e prescrição de um novo antibiótico capaz de tratar infecção de foco respiratório.

Para a definição de provável ou possível pneumonia, avança-se no algoritmo, adicionando-se aos critérios anteriores a identificação de organismos patogênicos em secreção respiratória por *Gram* ou cultura. Pneumonia provável pode também ser definida por histopatologia pulmonar sugestiva de infecção, cultura positiva de líquido pleural, bem como teste diagnóstico positivo para *Legionella spp* e determinados vírus.

Com esses novos conceitos, consegue-se identificar um grande número de pacientes com graves complicações da ventilação mecânica, que não exclusivamente pneumonia, e, assim, inclui-los em programas de melhoria de cuidado. Ao se incluir o dado sobre prescrição de antimicrobianos, os programas de controle de infecção ganham uma ferramenta capaz de auxiliar na comparação de utilização de antimicrobianos em outras instituições, reforçando a capacidade de desenho e comparação de estratégias e políticas de uso racional dessas drogas.

IMPACTO CLÍNICO DAS NOVAS DEFINIÇÕES

Pelas características descritas, é claro que as definições operacionais são desenhadas primariamente para vigilância. A uniformização, a objetivação e a comparabilidade que se ganham com os novos critérios são fundamentais para a construção de políticas de prevenção claras, efetivas e mesmo estratégias de manejo desenhadas de maneira mais acurada. Essas definições do CDC objetivam, em última instância, melhorar a vigilância de eventos adversos e auxiliar na implementação de políticas gerais de melhoria do cuidado. Não devem ser utilizadas como critérios para definição diagnóstica e terapêutica em pacientes individuais à beira do leito, mesmo por que não é razoável pensarmos em atrasar o tratamento de um paciente por 2 dias, até verificar se o comprometimento funcional é, de fato, sustentado como requer o novo critério.

Entretanto, com um pouco de ousadia, podemos depreender dos dados que geraram as novas definições alguns claros *insights* com potencial de hipóteses a ser consideradas em estratégias de manejo. A correlação entre comprometimento funcional, consumo antimicrobiano e desfecho clínico não deve ser desprezada. Com frequência vemos pacientes em que os parâmetros de VM e o suporte ventilatório vêm sendo retirados ou a relação PO_2/FiO_2 vem melhorando, sendo diagnosticados equivocadamente como portadores de PAVM, aproveitando-se da inacurácia dos achados classicamente associados a este diagnóstico. Portanto, utilizar a ausência de um comprometimento funcional e a deterioração respiratória sustentados - com base em necessidade de incremento no PEEP e FiO_2 -, na reavaliação de pacientes com suspeita clínica de PAVM, após 72 a 96 horas de tratamento, em conjunto com biomarcadores⁽²⁴⁾ e critérios de resolução clínica,⁽²⁵⁾ pode ser uma estratégia valiosa, permitindo identificar pacientes com menor risco de desfecho desfavorável e potencial para considerar diagnósticos alternativos e/ou suspensão de tratamento.

Certamente essa é uma hipótese a ser avaliada prospectivamente e de maneira adequada, antes de poder ser recomendada na prática clínica, mas constitui uma evolução plausível derivada da nova estratégia e de definições de vigilância de eventos relacionados à VM. Por meio dessa (des)construção do modelo de vigilância, espera-se maior concordância entre o impacto clínico esperado e aquele observado em pacientes com suspeita clínica de PAVM, contribuindo, quem sabe, para a solução de uma questão perene no cuidado a pacientes críticos, que envolve a mortalidade atribuída aos pacientes com suspeita dessa síndrome clínica.

REFERÊNCIAS

1. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(4):388-416. Comment in *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(1):131-3; author reply 133.
2. Rello J, Diaz E. Pneumonia in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2003;31(10):2544-51. Review.
3. Lisboa T, Rello J. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: is there a gold standard and a simple approach? *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21(2):174-8.
4. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, Kollef MH; VAP Outcomes Scientific Advisory Group. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest.* 2002;122(6):2115-21.
5. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(4 Pt 1):1249-56.
6. Bekaert M, Timsit JF, Vansteelandt S, Depuydt P, Vésin A, Garrouste-Orgeas M, Decruyenaere J, Clec'h C, Azoulay E, Benoit D; Outcomerea Study Group. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(10):1133-9.
7. Klompas M. Does this patient have ventilator-associated pneumonia? *JAMA.* 2007;297(14):1583-93. Review.
8. Luyt CE, Chastre J, Fagon JY. Value of the clinical pulmonary infection score for the identification and management of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2004;30(5):844-52.
9. Klompas M, Platt R. Ventilator-associated pneumonia-the wrong quality measure for benchmarking. *Ann Intern Med.* 2007;147(11):803-5.
10. Uçkay I, Ahmed QA, Sax H, Pittet D. Ventilator-associated pneumonia as a quality indicator for patient safety? *Clin Infect Dis.* 2008;46(4):557-63.
11. Eggimann P, Hugonnet S, Sax H, Tiouveneau S, Chevreton JC, Pittet D. Ventilator-associated pneumonia: caveats for benchmarking. *Intensive Care Med.* 2003;29(11):2086-9.
12. Lisboa T, Craven DE, Rello J. Safety in critical care and pulmonary medicine: should ventilator-associated pneumonia be a quality indicator for patient safety? *Clin Pulm Med.* 2009;16(1):28-32.
13. Harbarth S, Sax H, Gastneier P. The preventable proportion of nosocomial infections: an overview of published reports. *J Hosp Infect.* 2003;54(4):258-66; quiz 321.
14. Lisboa T, Kollef MH, Rello J. Prevention of VAP: the whole is more than the sum of its parts. *Intensive Care Med.* 2008;34(6):985-7.

15. Resar R, Pronovost P, Haraden C, Simmonds T, Rainey T, Nolan T. Using a bundle approach to improve ventilator care processes and reduce ventilator-associated pneumonia. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2005;31(5):243-8.
16. Babcock HM, Zack JE, Garrison T, Trovillion E, Jones M, Fraser VJ, et al. An educational intervention to reduce ventilator-associated pneumonia in an integrated health system: a comparison of effects. *Chest.* 2004;125(6):2224-31.
17. Klompas M, Kuldorff M, Platt R. Risk of misleading ventilator-associated pneumonia rates with use of standard clinical and microbiological criteria. *Clin Infect Dis.* 2008;46(9):1443-6.
18. Skrupky LP, McConnell K, Dallas J, Kollef MH. A comparison of ventilator-associated pneumonia rates as identified according to the National Healthcare Safety Network and American College of Chest Physicians criteria. *Crit Care Med.* 2012;40(1):281-4.
19. Rello J, Afonso E, Lisboa T et al. A care bundle approach for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19(4): 363-9.
20. Klompas M, Khan Y, Kleinman K, Evans RS, Lloyd JF, Stevenson K, Samore M, Platt R; CDC Prevention Epicenters Program. Multicenter evaluation of a novel surveillance paradigm for complications of mechanical ventilation. *PLoS One.* 2011;6(3):e18062.
21. Klompas M, Magill S, Robicsek A, Strymish JM, Kleinman K, Evans RS, Lloyd JF, Khan Y, Yokoe DS, Stevenson K, Samore M, Platt R; CDC Prevention Epicenters Program. Objective surveillance definitions for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2012;40(12):3154-61.
22. Hayashi Y, Morisawa K, Klompas M, Jones M, Bandeshe H, Boots R, et al. Toward improved surveillance: the impact of ventilator-associated complications on length of stay and antibiotic use in patients in intensive care units. *Clin Infect Dis.* 2013;56(4):471-7.
23. Center of Disease Control and Prevention. Protocol Correction, Clarification, and Additions. <http://www.cdc.gov/nhsn/pdf/psscmanual/errata2013.pdf>
24. Lisboa T, Seligman R, Diaz E, Rodriguez A, Teixeira PJ, Rello J. C-reactive protein correlates with bacterial load and appropriate antibiotic therapy in suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2008;36(1):166-71.
25. Vidaur L, Gualis B, Rodriguez A, Ramirez R, Sandiumenge A, Sirgo G, et al. Clinical resolution in patients with suspicion of ventilator-associated pneumonia: a cohort study comparing patients with and without acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2005;33(6):1248-53.