
Diagnostic criteria for pneumonia ventilator associated: an integrative review

Critérios diagnósticos de pneumonia associada à ventilação mecânica: uma revisão integrativa

Received: 2023-09-03 | Accepted: 2023-10-05 | Published: 2023-10-11

Lívia Pinheiro Siqueira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7647-5534>

Universidade Federal de Goiás, Brasil

E-mail: liviapsiqueira25@gmail.com

Flavio Marques Lopes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0718-3992>

Universidade Federal de Goiás, Brasil

E-mail: flaviomarques@ufg.br

Renato Rocha Martins

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7471-9753>

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás

E-mail: Renato_rmartins@yahoo.com

ABSTRACT

Ventilator-associated pneumonia (VAP) develops in patients on mechanical ventilation for more than 48 hours and is considered a serious infection of the lung parenchyma, responsible for high mortality and morbidity in intensive care units (ICU). The absence of a gold standard in its diagnosis, with inconsistent and insensitive criteria, makes the number of diagnosed cases questionable. The objective of this study was to identify the diagnostic criteria for VAP available in the scientific literature, as well as to describe and determine their frequency. A search was carried out in the Cochrane, Embase, Lilacs and Pubmed databases in June 2020. 60 studies on the topic were selected and 323 diagnostic criteria were identified. Microbiological and clinical diagnostic criteria were the most frequent (37% and 33%, respectively). Bronchoalveolar lavage (BAL) and changes in body temperature were the most cited characteristics in the studies analyzed. This study made it possible to identify a significant number of guiding characteristics of VAP, showing how challenging it is to diagnose. Exams with more objective approaches, such as LBA, still seem to be the safest and most accessible path to diagnosis for most patients to date.

Keywords: Pneumonia, ventilator-associated; Diagnosis; Pneumonia; Healthcare-associated pneumonia; Intensive care units.

RESUMO

A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) se desenvolve em pacientes sob ventilação mecânica há mais de 48 horas e é considerada uma grave infecção do parênquima pulmonar, responsável por alta mortalidade e morbidade nas unidades de terapia intensiva (UTI). A ausência de padrão ouro em seu diagnóstico, faz com que o número de casos diagnosticados seja questionável. O objetivo desse estudo foi identificar os critérios diagnósticos de PAV disponíveis na literatura científica, bem como descrever e determinar a frequência deles. Realizou-se busca nas bases de dados Cochrane, Embase, Lilacs e Pubmed no mês de junho de 2020. Foram selecionados 60 estudos sobre o tema e 323 critérios diagnósticos foram identificados. Critérios diagnósticos microbiológicos e clínicos foram os mais frequentes (37% e 33%, respectivamente). O lavado broncoalveolar (LBA) e alterações na temperatura corporal foram as características mais citadas nos estudos analisados. Esse estudo possibilitou a identificação de número expressivo de características norteadoras da PAV, mostrando o quão desafiador é diagnosticá-la. Exames com abordagens mais objetivas, como o LBA, ainda parecem ser o caminho para o diagnóstico mais seguro e acessível à maioria dos pacientes até o momento.

Palavras-chave: Pneumonia associada à ventilação mecânica; Diagnóstico; Pneumonia; Pneumonia associada a assistência à saúde; Unidades de terapia intensiva.

INTRODUÇÃO

A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) é a infecção do parênquima pulmonar em pacientes submetidos a intubação orotraqueal (IOT) e ventilação mecânica invasiva (VM) há mais de 48 horas (Papazian et al., 2020).

Trata-se de uma das principais infecções presentes em unidades de terapia intensiva (UTI), pois possui altas taxas de mortalidade, prolonga o tempo de internação e possibilita o surgimento de morbidades associadas, levando ao aumento dos custos relacionados ao tratamento (Al-Abdely et al., 2018; Spalding Chance M, Cripps Michael W, 2017). Assim, é uma situação clínica e epidemiologicamente importante na qualidade da assistência ao paciente (Al-Omari et al., 2021).

Embora possua impacto clínico relevante, não há padrão ouro definido e o diagnóstico é bastante controverso, principalmente devido ao uso critérios de baixas sensibilidade e especificidade (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2021). Deve-se considerar também em seu diagnóstico, a influência das características das populações estudadas, a variabilidade inter-avaliadores, a severidade das doenças de base, a quantidade de dias de uso de VM e as condições clínicas que mimetizam seu quadro clínico (Bassi, Gianluigi Li, Ferrer Miquel, Marti Daniel Joan, Comaru Talitha, 2014; Dalmora et al., 2013; Sosa-Hernández et al., 2019).

Vários parâmetros são propostos para o diagnóstico da PAV, incluindo manifestações clínicas, radiológicas, testes laboratoriais, métodos para quantificar amostras microbiológicas e

biomarcadores (Pradhan et al., 2020). Apesar de existirem diretrizes norteadoras, na prática clínica, diagnosticar a PAVM ainda permanece algo desafiador (Anvisa, 2021).

Reconhecer e possibilitar tratamento apropriado precoce à essa condição é essencial para promover prognósticos favoráveis (Liu et al., 2014). Para tal, torna-se necessário diagnóstico adequado, de forma a refletir na redução nas taxas de infecções e todos os danos a ela associados (Frondelius et al., 2022).

O presente artigo teve como objetivo identificar os critérios diagnósticos de PAV disponíveis na literatura científica, bem como descrever e determinar a frequência deles.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa cujo desenho seguiu as diretrizes metodológicas propostas por Whittermore e Knafl, 2005, as quais abrangem as seguintes etapas: formulação de um problema, busca de literatura, avaliação dos dados, análise dos dados e apresentação dos resultados encontrados (Whittermore & Knafl, 2005).

Para elaborar a pergunta da pesquisa, foi utilizada a estratégia PECO, onde P corresponde à população específica; E representa a exposição, C é o grupo controle e O traduz a definição do desfecho clínico.

Estratégias de busca amplas e adaptadas às bases de dados foram elaboradas e pesquisadas objetivando identificar estudos relevantes. Consultou-se as bases de dados National Center for Biotechnology Information (NCBI/PubMed), Excerpta Médica Database (Embase), Latin-American and Caribbean Center on Health Sciences Information (Lilacs) e Cochrane Library (Cochrane), incluindo todos os artigos encontrados na busca até 20 de junho de 2020. A estratégia para busca dos estudos foi uma combinação de descritores controlados e palavras-chave, segundo indicação oferecida em cada base de dados. Os operadores booleanos OR e AND foram usados para obter combinações aditiva e restritiva, respectivamente.

O algoritmo para cada uma das bases de dados está descrito na tabela 1. Artigos disponíveis em textos completos publicados na língua inglesa, portuguesa e espanhola, sem limite de data inicial, cujo tema principal fosse os critérios diagnósticos de PAV, foram incluídos.

Tabela 1 – Bases de dados consultadas e seus algoritmos de estratégia de busca.

Base de dados / data da busca	Estratégia de busca
National Center for Biotechnology Information (NCBI/PubMed) 20/06/2020	((pneumonia, ventilator associated [MeSH Terms]) OR ("ventilator associated pneumonia"[Title/Abstract])) AND (((("diagnosis"[MeSH Terms]) OR ("diagnosis"[Title/Abstract])) OR ("diagnosis criteria"[Title/Abstract]))).
Excerpta Médica Database (Embase) 20/06/2020	"('ventilator associated pneumonia'/exp OR 'ventilator associated pneumonia') AND (('diagnosis'/exp OR diagnosis) OR diagnostic:ab,ti) AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'short survey'/it)".
Cochrane Library 20/06/2020	(MeSH descriptor: [Pneumonia, Ventilator-Associated] explode all trees or (pneumonia, associated ventilator):ti,ab,kw and MeSH descriptor: [Diagnosis] explode all trees or (diagnosis):ti,ab,kw or (diagnosis criteria):ti,ab,kw).
Latin-American and Caribbean Center on Health Sciences Information (Lilacs) 20/06/2020	(tw:(("pneumonia associada a ventilação mecânica" or "pneumonia associada a respirador" or "pneumonia associada ao respirador mecânico" or "pneumonia associada ao ventilador" or "pneumonia associada ao uso de ventiladores artificiais" or "pneumonia associada ao uso de ventiladores pulmonares" or "pneumonia, ventilator associated" or "neumonía asociada al ventilador")))) AND (tw:(("diagnostico or diagnose or diagnosis or diagnostic or "diagnostic criteria".

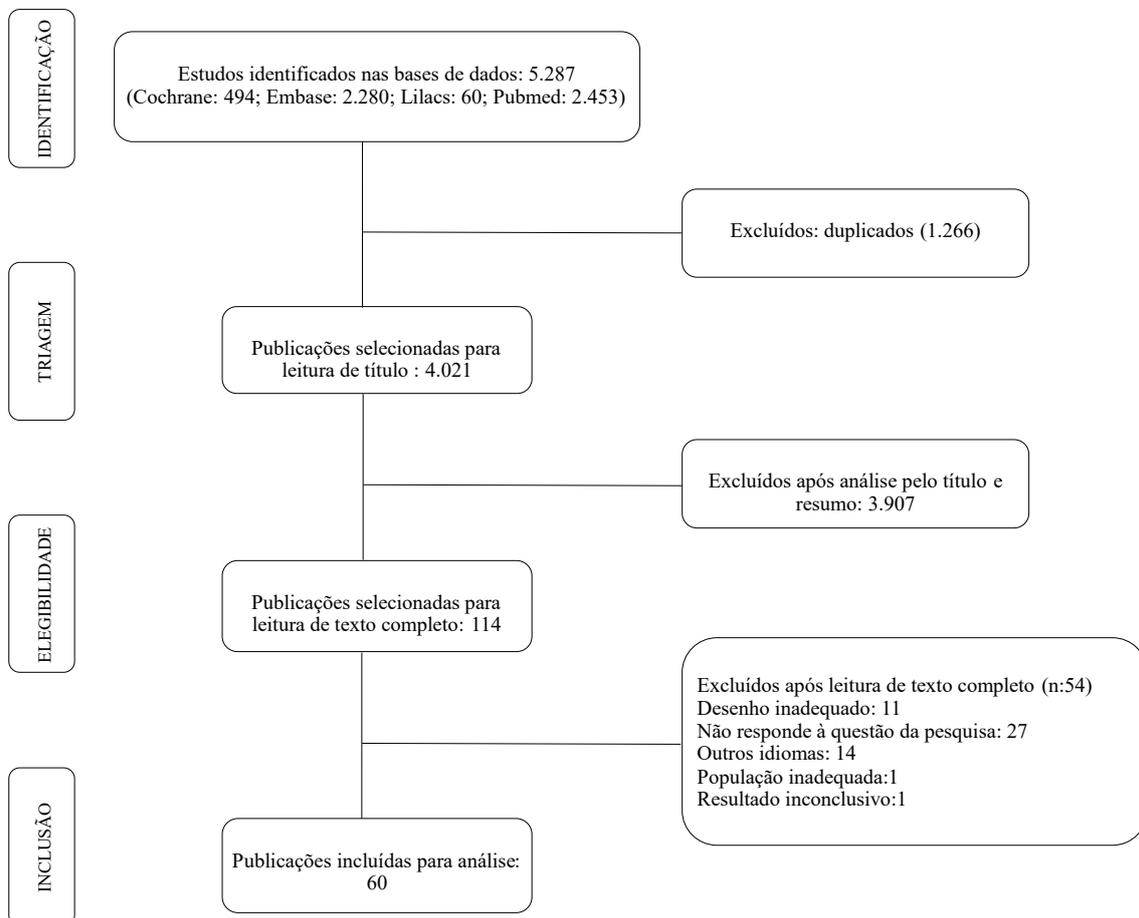
Fonte: Autoria própria

A amostra foi selecionada e avaliada por dois revisores, de forma independente e cega. Um terceiro revisor foi acionado para analisar e decidir sobre a inclusão ou exclusão de artigos que obtiveram opiniões conflitantes. A coleta de dados foi realizada pela equipe de pesquisa, conforme os critérios de inclusão e para a avaliação crítica dos estudos, utilizou-se o instrumento proposto pelo *Joanna Briggs Institute* (JBI) (Party, 2013). Os dados extraídos dos estudos contemplaram informações referentes autores, objetivos, desenhos metodológico e critérios diagnósticos abordados. Estes, por sua vez, foram categorizados em biomarcadores, critérios clínicos, laboratoriais, microbiológicos e radiológicos. A fim de obter o maior número possível de informações, subcategorias foram criadas para cada critério abordado.

RESULTADOS

A busca nas bases de dados resultou em 5.287 artigos. Após triagem por título, foram incluídos 3.700 artigos (conforme fluxograma 1), assim, 60 artigos foram selecionados de forma definitiva para compor esta revisão.

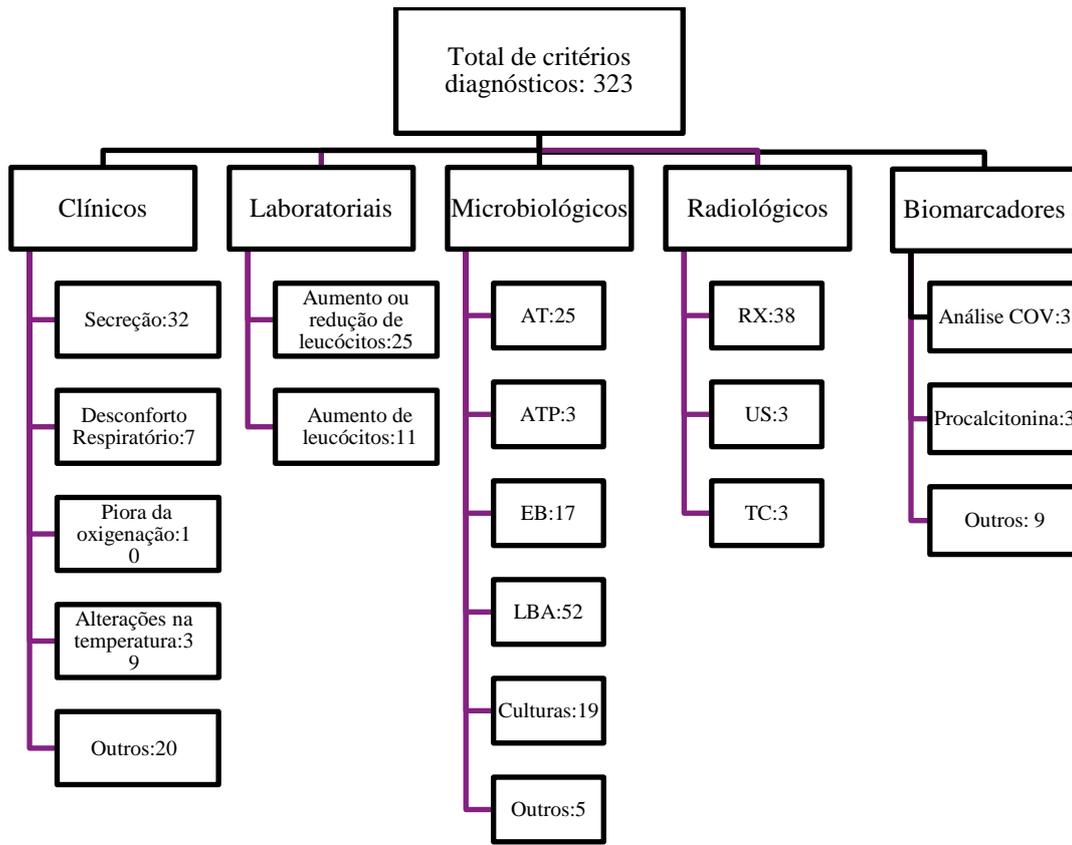
Fluxograma 1 – Identificação e seleção dos estudos.



Fonte: Autoria própria

Ao analisar os artigos selecionados, foram encontrados 125 critérios diagnósticos diferentes, que foram classificados em cinco categorias: clínicos, laboratoriais, microbiológicos, radiológicos e biomarcadores. Cada categoria, por sua vez, foi dividida em subcategorias conforme a repetição das características apresentadas nos estudos. Assim, para os critérios diagnósticos clínicos, havia quatro subcategorias, que abordavam as características relacionadas à secreção pulmonar, ao desconforto respiratório, à piora da oxigenação, às alterações de temperatura e outras (Figura 1). As demais subcategorias estão descritas na figura 1.

Figura 1 – Critérios diagnósticos identificados e suas subdivisões.



Fonte: Autoria própria. Legenda: AT – aspirado traqueal; ATP- aspirado traqueal protegido; EB – escovado brônquico; LBA – lavado broncoalveolar; RX – radiografia de tórax; TC – tomografia computadorizada de tórax; US – ultrassonografia de pulmão; COV – compostos orgânicos voláteis.

Os critérios diagnósticos microbiológicos foram os que apresentaram-se em maior número, representando 37,46% de todos as características encontradas nessa pesquisa (tabela 2).

Tabela 2 – Caracterização geral dos critérios diagnósticos.

Classificação	n (%)
Clínicos	108 (33,43)
Laboratoriais	35 (10,83)
Microbiológicos	121 (37,46)
Radiológicos	44 (13,62)
Biomarcadores	15 (4,64)
Total	323

Fonte: Autoria própria. Legenda: n - frequência absoluta dos critérios identificados; % - frequência dos critérios identificados.

Dentre os critérios diagnósticos clínicos, as alterações na temperatura corporal foram as características que tiveram maior número de citações. Observou-se na literatura pesquisada que não houve consenso quanto ao valor de referência adotado para o quadro de febre: enquanto alguns autores especificaram valores para pontos de corte, outros utilizaram apenas o termo “febre”. Alterações relacionadas à secreção traqueal também se destacaram nesse cenário, sendo o surgimento de secreções respiratórias purulentas um dos aspectos clínicos mais considerados diante de uma possível PAV.

A redução ou aumento na contagem de leucócitos na amostra sanguínea foram os critérios mais frequentes na dimensão laboratorial, porém, no universo de todas as características encontradas nessa pesquisa, este parâmetro representou apenas 7,73% dos critérios diagnósticos.

Embora a frequência relativa do LBA não tenha sido a maior dentre as principais características encontradas, ele foi o exame que mais se destacou, representando 16,09% de todos os critérios diagnósticos listados neste estudo (tabela 3).

Tabela 3 – Estatísticas descritivas dos critérios diagnósticos para PAV mais citados em cada categoria e no total.

Categoria	Critério diagnóstico	n	%
Critérios Clínicos	Alterações temperatura	33,33	11,14
Critérios Laboratoriais	leucocitose/leucopenia	71,42	7,73
Critérios Microbiológicos	LBA	42,97	16,09
Critérios Radiológicos	RX	86,36	11,76
Biomarcadores	Análise de COV	33,33	1,54

Fonte: Autoria própria. Legenda: n – frequência relativa; % – frequência absoluta; LBA – lavado broncoalveolar; RX – raio x; COV – compostos orgânicos voláteis

Critérios diagnósticos radiológicos foram representados por três exames nessa pesquisa: radiografia, tomografia e ultrassonografia pulmonar, sendo este primeiro o que mais se destacou dentre os exames de imagem utilizados para se diagnosticar a PAV, com frequência relativa de 86,36% (tabela 3).

Biomarcadores mostraram-se presente em poucos estudos, sendo a análise de COV a característica mais frequente nos estudos analisados nesta pesquisa, representando menos de 2% do total de critérios diagnósticos levantados no estudo (tabela 3).

DISCUSSÃO:

Nesta pesquisa, encontrou-se grande variabilidade nos parâmetros norteadores do diagnóstico da PAV, envolvendo critérios clínicos, laboratoriais, microbiológicos, radiológicos além de biomarcadores (Fernando et al., 2020; Martin-Loeches et al., 2018; Papazian et al., 2020;

Póvoa et al., 2016; Steven J. Palazzo; Terri Simpson, 2012; Torres et al., 2017; Wunderink et al., 1992).

Os critérios para a suspeita de PAV, como febre, alterações na contagem de leucócitos, alterações nas secreções pulmonares e em estudos radiográficos são, geralmente, o ponto de partida da avaliação diagnóstica (Infectologia, 2006b; Pugin et al., 1990). Acredita-se que as estratégias clínica e bacteriológica são, preferencialmente, as mais utilizadas para diagnóstico desta pneumonia (Liu et al., 2014).

A falta de concordância entre os critérios diagnósticos da PAVM pode estar relacionada à complexidade das mudanças fisiológicas e doenças pulmonares que mimetizam ou que vêm associadas em pacientes sob ventilação mecânica (Petersen et al., 1999).

Uma recente revisão sistemática (Fernando et al., 2020), avaliou a precisão dos achados do exame físico, contagem de leucócitos, radiografia torácica, CPIS e testes microbiológicos para o diagnóstico de PAV utilizando como padrão de referência diagnóstica a histopatologia do tecido pulmonar, uma vez que esta tem capacidade de coletar espécies localizadas, não sofrendo influências de bactérias existentes em outros locais (Chastre et al., [s.d.]) e constatou que nenhum de tais critérios era adequadamente preciso, trazendo à tona o conceito de que a elevada quantidade de critérios diferentes pode prejudicar a sensibilidade e especificidade do diagnóstico (Fernando et al., 2020).

A análise microbiológica de secreções pulmonares permite diferenciar colonização bacteriana da infecção pulmonar e pode agilizar o tratamento antimicrobiano inicial (Laurent Papazian et al, 1996). Por permitir a avaliação citológica de células obtidas a nível alveolar, o LBA permite investigação diagnóstica complementar em casos suspeitos de infecção pulmonar (Frye et al., 2020; Ph et al., [s.d.]). Nos artigos analisados na presente pesquisa, encontrou-se que a análise do LBA foi o critério diagnóstico que apresentou maior número de citações. Al-Omari et al, 2021, cita que, este exame, com ponto de corte de 10^4 ufc/ml, é o padrão de referência mais utilizado para confirmar o diagnóstico desta doença. (Al-Omari et al., 2021).

Alterações radiográficas dos pulmões ainda são consideradas essenciais para o diagnóstico de PAV (Wunderink et al., 1992). Contudo, não há consenso sobre quais achados podem caracterizar melhor essa condição (Novack et al., 2006) uma vez que quadro clínico do paciente pode influenciar a capacidade de interpretação dos resultados ao RX, como em pacientes desidratados, em que os infiltrados podem surgir após reidratação, e idosos, quando é comum sequelas de doenças como tuberculose, além de cirurgias prévias ou sinais de insuficiência cardíaca congestiva (Infectologia, 2006a) . Dessa forma, a interpretação dos achados torna-se dificultada caso não haja um exame prévio para comparação, podendo levar à discordância entre o diagnóstico clínico de pneumonia e o diagnóstico radiológico (Novack et al., 2006).

A imprecisão radiológica da PAV confirmou-se em estudo que avaliou a eficácia de diferentes achados radiológicos quanto à precisão na previsão de pneumonia em combinação com outros sinais ou em combinação com parâmetros clínicos em pacientes sob ventilação mecânica (Wunderink et al., 1992). Após avaliação de especialistas, utilizando biópsias pulmonares como padrão de referência, apenas 35% dos pacientes com suspeita de PAV tiveram diagnóstico de pneumonia confirmado por autópsia e nenhuma característica alcançou eficiência diagnóstica superior a 68% (Wunderink et al., 1992).

As diferentes interpretações inter-observadores diante do diagnóstico radiológico é outro fator que pode provocar discordância (Novack et al., 2006). Um estudo realizado em Israel envolvendo 262 pacientes mostrou que o nível de concordância entre três especialistas quanto aos achados do RX de tórax para diagnóstico de pneumonia foi moderado (kappa 0,40 – 0,44), enquanto os níveis de concordância entre o diagnóstico final do departamento e cada um dos especialista foi baixa (kappa 0,09 – 0,14) (Novack et al., 2006).

Apesar da baixa confiabilidade atribuída ao RX de tórax, exames mais precisos como tomografia computadorizada e ultrassom pulmonar ainda não alcançaram representatividade expressiva para uso rotineiro na PAV, o que foi confirmado na presente pesquisa, visto a pequena quantidade de estudos que utilizaram tais exames para diagnóstico radiológico.

As questões limitantes envolvendo a TC e o US pulmonar estão relacionadas ao custo, disponibilidade de equipamentos e mão de obra qualificada (Claessens et al., 2015; El-Helbawy et al., 2018). No caso da TC de tórax, ainda é necessária uma equipe de transporte disponível e estabilidade clínica do paciente, uma vez que envolve o deslocamento do mesmo (Claessens et al., 2015).

A preocupação com a imprecisão das abordagens convencionais para diagnóstico da PAV levou pesquisadores a postularem que o uso de biomarcadores poderia melhorar a identificação dos pacientes com esta doença (Chastre et al., 2006) podendo representar uma estratégia promissora (Steven J. Palazzo; Terri Simpson, 2012). Isso porque são menos invasivos e os resultados disponibilizados em menor tempo, o que proporcionaria maior facilidade nas tomadas de decisão sobre o tratamento apropriado e conseqüentemente melhoraria a resposta clínica (Kumar & Lodha, 2018; Kupeli et al., 2018). Os compostos orgânicos voláteis resultam de atividades metabólicas existentes no corpo humano, processos patológicos e exposição a drogas (Phillips et al., 1999) e são liberados na corrente sanguínea, podendo ser metabolizados ou excretados através da exalação, suor ou urina. A análise de compostos orgânicos voláteis exalados na respiração humana para detectar e monitorar doenças infecciosas de forma não invasiva parece ser bastante promissora (Frondelius et al., 2022) sendo citada como o biomarcador mais frequente nesta pesquisa. A sensibilidade para prever o PAV tanto clinicamente como

etiologicamente demonstrou alto nível de sensibilidade, com especificidade moderada (Frondelius et al., 2022).

Os padrões de referência, por serem compostos por estudos heterogêneos, por vezes pouco específicos e com discrepância entre os números de amostras avaliadas nas análises, dificultaram a análise conjunta dos dados. Além disso, a quantidade reduzida de ensaios clínicos aleatorizados, com intervenções que mensurassem a validade dos critérios, prejudicou uma inferência de resultados mais objetiva.

CONCLUSÃO

Por meio de amplo levantamento sobre os aspectos diagnósticos da PAVM, foi possível identificar número expressivo de características norteadoras para tal doença. Confirmou-se o quão desafiador é diagnosticá-la, embora continuamente novas estratégias diagnósticas tenham sido propostas, sempre buscando minimizar a subjetividade dos critérios vigentes, como os dados de radiografia torácica e o aspecto das secreções respiratórias. O LBA, embora ainda apresente limitações de padronização de coleta e pontos de corte, parece ser o caminho para o diagnóstico mais seguro e acessível à maioria dos pacientes. Faz-se necessário o desenvolvimento de instrumentos contendo critérios objetivos e factíveis de aplicação no contexto dos serviços de saúde para auxiliar no diagnóstico da PAV.

REFERÊNCIAS

Al-Abdely, H. M., Khidir Mohammed, Y., Rosenthal, V. D., Orellano, P. W., ALazhary, M., Kaid, E., Al-Attas, A., Hawsawi, G., Kelany, A., Hussein, B., Esam, B., Altowerqi, R., Alkamaly, M. A., Tawfic, N. A., Cruzpero, E., Al Rashidi, R. M., Thomas, R., Molano, A. M., Al Enazy, H. A., ... Al-Garni, B. T. A. (2018). Impact of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC)'s multidimensional approach on rates of ventilator-associated pneumonia in intensive care units in 22 hospitals of 14 cities of the Kingdom of Saudi Arabia. *Journal of Infection and Public Health*, 11(5), 677–684. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.06.002>

Al-Omari, B., McMeekin, P., Allen, A. J., Akram, A. R., Graziadio, S., Suklan, J., Jones, W. S., Lendrem, B. C., Winter, A., Cullinan, M., Gray, J., Dhaliwal, K., Walsh, T. S., & Craven, T. H. (2021). Systematic review of studies investigating ventilator associated pneumonia diagnostics in intensive care. *BMC Pulmonary Medicine*, 21(1), 1–19. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01560-0>

Critérios Diagnósticos das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde, NOTA TÉCNICA GVIMS / GGES / ANVISA nº 02 (2021). <https://www.gov.br/anvisa/pt->

br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/2021/nt-022021-revisada-criterios-diagnosticos-de-iras-050521.pdf/view

Bassi, Gianluigi Li, Ferrer Miquel, Marti Daniel Joan, Comaru Talitha, T. A. (2014). Ventilator-associated pneumonia. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 35, 469–481. <https://doi.org/10.4066/AMJ.2014.2105>

Chastre, J., Fagon, J., Bornet-lecso, M., Calvat, S., Dombret, M., Khani, R. A. L., Basset, O., & Gibert, C. ([s.d.]). *Evaluation of Bronchoscopic Techniques for the Diagnosis of Nosocomial Pneumonia*.

Chastre, J., Luyt, C., Trouillet, J., & Combes, A. (2006). *New diagnostic and prognostic markers of ventilator-associated pneumonia*. 446–451.

Claessens, Y., Debray, M., Tubach, F., Brun, A., Rammaert, B., Hausfater, P., Naccache, J., Ray, P., Choquet, C., Carette, M., Mayaud, C., Leport, C., & Duval, X. (2015). *Early Chest Computed Tomography Scan to Assist Diagnosis and Guide Treatment Decision for Suspected Community-acquired Pneumonia*. 192(8), 974–982. <https://doi.org/10.1164/rccm.201501-0017OC>

Dalmora, C. H., Deutschendorf, C., Nagel, F., Santos, R. P. dos, & Lisboa, T. (2013). Defining ventilator-associated pneumonia: a (de) construction concept. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 25(2), 81–86. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20130017>

El-Helbawy, R., Agha, M., Habib, R., & Ibrahim, R. (2018). Utility of chest ultrasonography and pulmonary infection score in early diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *The Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 67(2), 119. https://doi.org/10.4103/ejcdt.ejcdt_18_17

Fernando, S. M., Tran, A., Cheng, W., Klompas, M., Kyeremanteng, K., Mehta, S., English, S. W., Muscedere, J., Cook, D. J., & Torres, A. (2020). Diagnosis of ventilator - associated pneumonia in critically ill adult patients — a systematic review and meta - analysis. *Intensive Care Medicine*, 46(6), 1170–1179. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06036-z>

Frondelius, T., Atkova, I., Miettunen, J., Rello, J., & Jansson, M. M. (2022). Diagnostic and prognostic prediction models in ventilator-associated pneumonia: Systematic review and meta-analysis of prediction modelling studies. Em *Journal of Critical Care* (Vol. 67, p. 44–56). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2021.10.001>

Frye, B. C., Schupp, J. C., Rothe, M. E., Köhler, T. C., Prasse, A., Zissel, G., Vach, W., & Müller-Quernheim, J. (2020). The value of bronchoalveolar lavage for discrimination between healthy and diseased individuals. *Journal of Internal Medicine*, 287(1), 54–65. <https://doi.org/10.1111/joim.12973>

Infectologia, S. P. de. (2006a). Diretrizes sobre pneumonia associada a ventilação mecânica (PAV). *International Journal*.

Infectologia, S. P. de. (2006b). *Diretrizes sobre pneumonia associada à ventilação mecânica*.

Liu, C., Du, Z. H., Zhou, Q., Hu, B., Li, Z. F., Yu, L., Xu, T., Fan, X. P., Yang, J. H., & Li, J. G. (2014). Microscopic examination of intracellular organisms in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: A prospective multi-

center study. *Chinese Medical Journal*, 127(10), 1808–1813. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20140223>

Martin-Loeches, I., Rodriguez, A. H., & Torres, A. (2018). New guidelines for hospital-acquired pneumonia/ ventilator-associated pneumonia: USA vs. Europe. Em *Current Opinion in Critical Care* (Vol. 24, Número 5). <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000535>

Novack, V., Avnon, L. S., Smolyakov, A., Barnea, R., Jotkowitz, A., & Schlaeffer, F. (2006). *Disagreement in the interpretation of chest radiographs among specialists and clinical outcomes of patients hospitalized with suspected pneumonia*. 17, 43–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2005.07.008>

Papazian, L., Klompas, M., & Luyt, C. E. (2020). Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. Em *Intensive Care Medicine* (Vol. 46, Número 5, p. 888–906). Springer. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05980-0>

Papazian, L., Thomas, P., Garbe, L., Guignon, I., Thirion, X., Charrel, J., Bollet, C., Fuentes, P. (1996). Bronchoscopic or blind sampling techniques for diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Infectious Diseases in Clinical Practice*, 5(3), 191–192. <https://doi.org/10.1097/00019048-199603000-00011>

Party, T. J. B. I. L. of E. and G. of R. W. (2013). New JBI Levels of evidence and Grades of Recommendation. *Joanna Briggs Institute, October*, 2–3.

Petersen, I. N. A. S., Aru, A., Skødt, V., & Behrendt, N. (1999). Evaluation of Pneumonia Diagnosis in Intensive Care Patients. *Scand J Infect Dis*, 299–303.

Ph, P., Mh, A., & Ullah S. ([s.d.]). *Bronchoalveolar Lavage Continuing Education Activity*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430762/?report=reader>

Phillips, M., Herrera, J., Krishnan, S., Zain, M., Greenberg, J., & Cataneo, R. N. (1999). Variation in volatile organic compounds in the breath of normal humans. Em *Journal of Chromatography B* (Vol. 729).

Póvoa, P., Martin-Loeches, I., Ramirez, P., Bos, L. D., Esperatti, M., Silvestre, J., Gili, G., Goma, G., Berlanga, E., Espasa, M., Gonçalves, E., Torres, A., & Artigas, A. (2016). Biomarker kinetics in the prediction of VAP diagnosis: results from the BioVAP study. *Annals of Intensive Care*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0134-8>

Pradhan, S., Shrestha, P. S., Shrestha, G. S., & Marhatta, M. N. (2020). Clinical impact of lung ultrasound monitoring for diagnosis of ventilator associated pneumonia: A diagnostic randomized controlled trial. *Journal of Critical Care*, 58, 65–71. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.012>

Pugin, J., Auckenthaler, R., Mill, N., Janssens, J., Lew, D., & Suter, P. M. (1990). *Diagnosis of Ventilator-associated Pneumonia by Bacteriologic Analysis of Bronchoscopic and Nonbronchoscopic " Blind " Bronchoalveolar Lavage Fluid 1 , 2*.

Sosa-Hernández, O., Matías-Téllez, B., Estrada-Hernández, A., Cureño-Díaz, M. A., & Bello-López, J. M. (2019). Incidence and costs of ventilator-associated pneumonia in the adult intensive care unit of a tertiary referral hospital in Mexico. *American Journal of Infection Control*, 000, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2019.02.031>

Spalding Chance M, Cripps Michael W, M. C. T. (2017). Ventilator-associated pneumonia. *critical care clinics*. https://doi.org/10.1007/978-81-322-0535-7_11

Steven J. Palazzo; Terri Simpson, L. S. (2012). Biomarkers for Ventilator-Associated Pneumonia: Review of the Literature. *Heart Lung*, 40(4), 293–298. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2010.11.003.Biomarkers>

Torres, A., Niederman, M. S., Chastre, J., Ewig, S., Fernandez-Vandellos, P., Hanberger, H., Kollef, M., Bassi, G. L., Luna, C. M., Martin-Loeches, I., Paiva, J. A., Read, R. C., Rigau, D., Timsit, J. F., Welte, T., & Wunderink, R. (2017). International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *European Respiratory Journal*, 50(3). <https://doi.org/10.1183/13993003.00582-2017>

Whittemore, R., & Knaf, K. (2005). The integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*, 52(2), 546–553. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>

Wunderink, R. G., Woldenberg, L. S., Zeiss, J., Day, C. M., Ciemins, J., & Lacher, D. A. (1992). The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. *Chest*, 101(2), 458–463. <https://doi.org/10.1378/chest.101.2.458>