

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas**

**Danilo Cortozi Berton**

**IMPACTO DA ANÁLISE QUANTITATIVA VERSUS QUALITATIVA DE  
AMOSTRAS RESPIRATÓRIAS OBTIDAS DE PACIENTES COM PNEUMONIA  
ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA SOBRE DESFECHOS CLÍNICOS:  
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

**Porto Alegre**  
**2007**

**Danilo Cortozi Berton**

**IMPACTO DA ANÁLISE QUANTITATIVA VERSUS QUALITATIVA DE  
AMOSTRAS RESPIRATÓRIAS OBTIDAS DE PACIENTES COM PNEUMONIA  
ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA SOBRE DESFECHOS CLÍNICOS:  
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Paulo Zimmermann Teixeira

**Porto Alegre  
2007**

## AGRADECIMENTOS

Ao orientador **Prof. Dr. Paulo José Zimmermann Teixeira** que, além de um grande mestre, tem sido um grande amigo. Em muito contribuiu na minha formação médica, acadêmica e pessoal. Especial agradecimento por continuamente me estimular a prosseguir na busca do conhecimento, primar pela melhor qualidade no atendimento ao paciente e a sempre fazer tudo isso trilhando o caminho da decência.

A **Valfredo Romulo Berton**, meu pai médico, que continuamente me demonstra a importância de ser mais do que médico de homens, é preciso ser médico de almas.

A **Renata Diniz Marques** minha cúmplice desde a Residência Médica e daí em diante.

Aos meus **amigos e familiares** cujas companhias nessa jornada que é a vida em muito contribuíram, nas mais diversas formas, para a realização desse projeto.

Aos demais co-autores do estudo originado dessa dissertação, **André C Kalil** e **Manuela Cavalcanti**, que tiveram papel fundamental para que o projeto seguisse adiante.

Aos **docentes** da Residência Médica em Pneumologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA) e da Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) pela organização desses serviços que possibilitaram efetuar a minha formação.

## SUMÁRIO

<b>Agradecimentos.....</b>	<b>ii</b>
<b>Lista de Tabelas.....</b>	<b>v</b>
<b>Lista de Figuras.....</b>	<b>vi</b>
<b>Lista de Siglas e Abreviaturas.....</b>	<b>vii</b>
<b>Resumo.....</b>	<b>viii</b>
<b>1. BASE TEÓRICA: METODOLOGIA DA REVISÃO SISTEMÁTICA .....</b>	<b>10</b>
<b>1.1 Introdução.....</b>	<b>10</b>
<b>1.2 Formulação do problema.....</b>	<b>11</b>
<b>1.3 Busca e seleção dos estudos.....</b>	<b>13</b>
<b>1.4 Avaliação da qualidade dos estudos.....</b>	<b>14</b>
<b>1.5 Extração dos dados.....</b>	<b>17</b>
<b>1.6 Análise dos dados.....</b>	<b>18</b>
<b>1.7 Interpretação dos resultados.....</b>	<b>25</b>
<b>2. HIPÓTESE DO ESTUDO.....</b>	<b>27</b>
<b>3. OBJETIVOS DO ESTUDO.....</b>	<b>28</b>
<b>4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA BASE TEÓRICA.....</b>	<b>29</b>
<b>5. PROTOCOLO DE PESQUISA DA REVISÃO SISTEMÁTICA PUBLICADO NA BIBLIOTECA DA COLABORAÇÃO COCHRANE, 2º EDIÇÃO, 2007... 31</b>	
<b>Protocol.....</b>	<b>32</b>
<b>Cover sheet.....</b>	<b>38</b>

<b>6. ARTIGO: QUANTITATIVE VERSUS QUALITATIVE CULTURES OF RESPIRATORY SECRETIONS FOR CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA .....</b>	<b>42</b>
<b>Background.....</b>	<b>43</b>
<b>Objectives.....</b>	<b>45</b>
<b>Criteria for considering studies for this review.....</b>	<b>46</b>
<b>Types of outcomes measures.....</b>	<b>47</b>
<b>Search strategy for identification of studies.....</b>	<b>47</b>
<b>Methods of the review.....</b>	<b>49</b>
<b>Description of studies.....</b>	<b>52</b>
<b>Methodological quality of included studies.....</b>	<b>53</b>
<b>Results.....</b>	<b>53</b>
<b>Discussion.....</b>	<b>55</b>
<b>Reviewers' conclusions.....</b>	<b>58</b>
<b>Tables.....</b>	<b>59</b>
<b>References.....</b>	<b>62</b>
<b>Graphs.....</b>	<b>65</b>
<b>Key words.....</b>	<b>67</b>
<b>7. APENDICE I: INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO DE ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS.....</b>	<b>68</b>
<b>8. APENDICE II. INSTRUMENTO DE EXTRAÇÃO DOS DADOS.....</b>	<b>70</b>

## **LISTA DE TABELAS**

<b>Table 1. Characteristics of the included studies .....</b>	<b>59</b>
<b>Table 2. Main outcomes of the included studies .....</b>	<b>60</b>
<b>Table 3. Comparison of antibiotic use and most common pathogens isolated..</b>	<b>61</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figure 1. Comparison of quantitative versus qualitative culture in mortality.....</b>	<b>65</b>
<b>Figure 2. Comparison of invasive versus noninvasive method in mortality.....</b>	<b>66</b>
<b>Figure 3. Comparison of quantitative versus qualitative culture in antibiotic change.....</b>	<b>66</b>
<b>Figure 4. Comparison of invasive versus noninvasive method in antibiotic change.....</b>	<b>66</b>

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BAL	<i>Bronchoalveolar lavage</i>
BBS	<i>Blinded bronchial sampling</i>
BSPB	<i>Blinded sampling protected brushes</i>
CENTRAL	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
ECR	Estudos clínicos randomizados
ETA	<i>Endotracheal aspirate</i>
ICU	<i>Intensive care unit</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
PAV	Pneumonia associada à ventilação mecânica
PSB	<i>Protected specimen brush</i>
RCT	<i>Randomized Controlled trials</i>
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VAP	<i>Ventilator associated pneumonia</i>



## RESUMO

A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) é a doença infecciosa mais comum em pacientes internados em unidade de tratamento intensivo, ocorrendo em 10%-20% dos pacientes submetidos à ventilação mecânica por mais de 48 horas e acarretando uma mortalidade duas vezes maior em comparação com pacientes sem PAV. A PAV representa um grande desafio para a prática clínica e gera controvérsias a respeito da melhor estratégia de abordagem diagnóstica. O processamento quantitativo das amostras de material respiratório obtido de pacientes com PAV é recomendado para diferenciar germes infectantes daqueles colonizantes provenientes da orofaringe, entretanto não existe evidência para determinar se culturas quantitativas são associadas com melhor desfecho clínico que os pacientes manejados apenas com critérios clínicos e/ou culturas qualitativas. Além disso, o uso de técnicas diagnósticas invasivas para a obtenção de amostra de secreção respiratória, evitando contaminação com material da orofaringe, é teoricamente mais específico para orientação do uso de antibióticos, porém sem ter sido demonstrado qualquer superioridade dessa abordagem em relação a desfechos clínicos. Os estudos existentes apresentam resultados conflitantes e não apresentam magnitude suficiente para resolver essas questões.

O objetivo primário desse estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura para analisar se o uso de culturas quantitativas para o manejo de pacientes com PAV resulta em melhora nos desfechos de importância clínica, principalmente mortalidade em 28 dias. Além disso, foi comparado o uso de técnicas invasivas versus não invasivas para obtenção de amostras respiratórias em relação aos mesmos desfechos.

Para tanto foi realizada uma estratégia de busca nos bancos de dados eletrônicos MEDLINE, EMBASE, LILACS e CENTRAL a procura de estudos clínicos randomizados (ECR) que compararam amostras respiratórias processadas quantitativa ou qualitativamente, obtidas por método invasivo ou não invasivo de pacientes com PAV, e analisaram o impacto causado sobre mortalidade e prescrição de antibióticos.

Foram identificados 5 ECR que preencheram os critérios de inclusão, totalizando 1367 pacientes. Destes, 3 estudos compararam método invasivo usando cultura quantitativa versus não invasivo utilizando cultura qualitativa, incluindo 1240 pacientes e sem demonstrar redução de mortalidade (risco relativo de 0,91; intervalo de confiança de 95% 0,75 a 1,11). Considerando os 5 estudos incluídos foi comparado a estratégia invasiva versus não invasiva, independente do tipo de processamento da amostra, sendo também ausente impacto sobre mortalidade (risco relativo de 0,93; intervalo de confiança de 95% 0,78 a 1,11).

Em conclusão, não há evidência que o uso de culturas quantitativas em relação a culturas qualitativas de secreção respiratória para o manejo de pacientes com PAV resulte em redução de mortalidade em 28 dias. O mesmo foi observado comparando estratégia invasiva versus não invasiva.

## **1. BASE TEÓRICA: METODOLOGIA DA REVISÃO SISTEMÁTICA**

### **Introdução**

O acúmulo e a síntese do conhecimento disponível são medidas importantes para a construção do conhecimento científico. A produção e divulgação de novos conhecimentos na área da saúde vêm crescendo de forma impressionante, causando dificuldade para os profissionais da saúde acompanhar a demanda produzida e tomar decisões com base nesse conhecimento (1).

Assim, as revisões sistemáticas são necessárias para integrar o conhecimento válido disponível de forma adequada e eficiente, fornecendo uma base para o processo racional de tomada de decisões (2). Elas são particularmente úteis quando há incertezas a respeito de potenciais benefícios ou prejuízos de uma intervenção e quando existem variações dessa intervenção quanto ao seu uso na prática. Além disso, por identificar tanto o que é conhecido bem como desconhecido em determinada área, as revisões sistemáticas podem auxiliar no planejamento de pesquisas primárias (3)

Revisão sistemática é uma reunião geral de estudos primários sobre um determinado assunto composta por um protocolo explícito com objetivos, métodos e conduzida de acordo com uma metodologia clara e reproduzível. Contrasta com a maneira tradicional de artigos de revisão médica escritos de forma narrativa ou jornalística, onde a revisão é feita de forma simplista, selecionando estudos de forma subjetiva e sem critérios claramente definidos (3-5). Portanto, revisão sistemática é caracterizada pela aplicação de estratégias científicas que limitam o viés na reunião, avaliação crítica e síntese de todos os estudos relevantes em um tópico específico. A estratégia de

identificação dos estudos, os critérios de inclusão e exclusão dos estudos e as variáveis a serem consideradas devem ser definidos na metodologia (6,7).

Metanálise é um procedimento estatístico que integra o resultado de diversos estudos independentes considerados “combináveis” (5,7), isto é, que apresentem certa homogeneidade clínica e metodológica, objetivando sintetizar os resultados e aumentar a precisão e o poder estatístico dos estudos independentes (1,2). A identificação e explicação das diferenças entre os diversos estudos são tão importantes para a metanálise quanto a integração numérica dos resultados dos estudos (2).

Os passos envolvidos são similares a qualquer outro processo de pesquisa: formulação do problema, coleta e análise de dados, descrição e discussão dos resultados. Os pesquisadores devem elaborar um protocolo de pesquisa detalhado que claramente apresente os objetivos, a hipótese a ser testada, os subgrupos de interesse, e a metodologia proposta para identificação e seleção dos estudos relevantes e extração e análise dos dados (7).

Os passos gerais recomendados para elaboração de uma revisão sistemática são os seguintes: formulação do problema; estratégia de busca e seleção dos estudos; avaliação da qualidade dos estudos; extração de dados dos estudos selecionados; análise dos dados e interpretação/discussão dos resultados (2).

## **1.2 Formulação do problema**

Como em qualquer pesquisa, o primeiro e mais importante passo em preparar uma revisão é a determinação do foco de estudo. Isso é feito estabelecendo de forma clara respostas para determinadas questões. Um foco em estudo mal definido leva a decisões

ambíguas sobre o que deve ser incluído na revisão. Há várias questões principais de um problema bem formulado e elas vão guiar grande parte do processo de revisão, incluindo a estratégia para localizar e selecionar estudos, para avaliar criticamente suas relevâncias e qualidades, e para avaliar variações entre os resultados dos diversos estudos. As questões que devem ser claramente definidas incluem o tipo de população (participantes), tipo de intervenção ou exposição, e tipos de desfechos que são de interesse. Além disso, os tipos de estudos que são relevantes para responder ao problema devem ser especificados. Em geral, quanto maior a precisão na resposta dessas questões, mais focada e específica será a revisão (2).

Em adição, e não menos importante, quando uma revisão sistemática esta sendo planejada, esforços devem ser feitos para certificar-se que já não exista uma revisão de boa qualidade feita no assunto de interesse, com vistas a evitar pesquisas em duplicata. Para tanto, uma busca ampla deve ser feita na tentativa de encontrar revisões sistemáticas publicadas ou em andamento. Essa busca deve cobrir bancos de dados especializados e contato com especialistas da área em questão. A melhor fonte para pesquisa de revisões sistemáticas é a biblioteca Cochrane, que, para esse objetivo, contém os seguintes bancos de dados: “Cochrane Database of Systematic Reviews” (CDSR), “Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness” (DARE) e “Health Technology Assessment” (HTA). O banco de dados DARE contém registro de revisões de boa qualidade identificados através de busca sensível de outros bancos de dados como MEDLINE, CINAHL, BIOSIS, entre outros (3).

### **1.3 Busca e seleção dos estudos**

Revisões sistemáticas de efeitos de intervenções de saúde geralmente baseiam-se em estudos clínicos randomizados (ECR), quando disponíveis, devido à aceitação geral de que o delineamento desses estudos leva a estimativas mais válidas dos efeitos. Uma busca ampla de ECR relevantes é um dos passos essenciais de uma revisão sistemática, e um dos fatores que a distingue de uma revisão tradicional. Uma busca geral é necessária não somente para garantir que tantos estudos quanto possíveis sejam identificados, como para minimizar o viés de seleção daqueles que foram encontrados.

A busca por estudos relevantes geralmente começa por banco de dados bibliográficos eletrônicos relacionados à saúde. Alguns desses bancos de dados, como MEDLINE e EMBASE que englobam todas as áreas da saúde e tem publicações do mundo inteiro indexadas, contêm resumos da maioria das publicações recentes. No nosso meio temos o banco de dados “Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde” (LILACS) que é produzida de forma cooperativa pelas instituições que integram o Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde e contém referências bibliográficas na área da saúde publicadas nos países da América Latina e do Caribe, desde 1982. Em adição, a colaboração Cochrane desenvolveu um banco de dados de ensaios controlados denominado “Cochrane Central Register of Controlled Trials” (CENTRAL) que é a melhor fonte simples de ECR. Em resumo as três principais bases de dados bibliográficos eletrônicas como fontes de estudos são MEDLINE, EMBASE e CENTRAL (2).

Entretanto, além da consulta a bancos de dados eletrônicos, é recomendado outras estratégias de busca como consulta a colegas, pesquisadores e especialistas na área em

estudo, revisar a lista de referências bibliográficas dos estudos originais obtidos e de revisões anteriores identificadas, além da busca manual nos principais jornais médicos e publicações de congressos e conferências da área da saúde em questão (2,3).

Deve, ainda, ser ressaltado que embora revisões usando somente ECR sejam mais freqüentes e preferidas, por serem consideradas as fontes mais fortes de evidência de uma intervenção, pesquisas combinando os resultados de estudos observacionais têm sido cada vez mais freqüentes, em virtude de situações onde estudos experimentais randomizados não são eticamente viáveis ou disponíveis. Para tanto já existem recomendações específicas para revisões sistemáticas de estudos observacionais (8).

A elaboração de uma combinação efetiva de termos de busca para ser usada em bancos de dados eletrônicos requer uma abordagem estruturada. Uma abordagem adequada seria quebrar a pergunta da revisão em facetas, como população de interesse, intervenção, desfecho e delineamento dos estudos a serem buscados. O passo seguinte seria identificar os termos adequados que recuperam o assunto de cada faceta, incluindo uma ampla faixa de palavras que poderiam ser recuperadas do título e/ou resumo dos estudos, bem como do termo indexador do assunto estabelecido pelo banco de dados. Essa identificação pode ser feita pela leitura de revisões e estudos primários relevantes identificados previamente e pela consulta do manual de indexação e/ou pela forma que artigos relevantes foram indexados em determinado banco de dados (3).

#### **1.4 Avaliação da qualidade dos estudos**

Avaliar a qualidade dos estudos é importante por limitar vieses na condução da revisão sistemática, aumentar o discernimento para potenciais comparações entre os estudos e ajudar na interpretação dos resultados.

Os aspectos que devem ser avaliados são a capacidade de generalização dos resultados, certas características do delineamento que afetam a interpretação dos resultados e validade dos estudos individuais.

A capacidade de generalização, também chamada aplicabilidade ou validade externa, está diretamente relacionada com os aspectos comentados na definição da questão do estudo. Os resultados de uma revisão são aplicáveis a uma determinada população, estratégias de intervenção ou desfechos dependendo dos tipos de estudos selecionados para a revisão e da maneira que esses fatores foram definidos pelos estudos primários e pelos autores revisores (2,9).

As características individuais do delineamento dos estudos primários, como, por exemplo, intensidade da intervenção, gravidade dos indivíduos em estudo e duração do seguimento, devem ser estudadas e levadas em consideração na interpretação dos resultados (2).

Por fim, o conceito de validade dos estudos primários em revisão sistemática refere-se aos cuidados no delineamento dos estudos para evitar erros sistemáticos, ou vieses. Variações na validade podem explicar variações entre os resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática. Há quatro fontes de vieses que podem ocorrer em um ECR avaliando efeitos de intervenções em saúde: seleção, execução, mensuração e exclusão (2,9).

Viés de seleção (“selection bias”) ocorre quando os grupos de comparação diferem sistematicamente entre si. Randomização de um grande número de pacientes com ocultação da alocação protege contra esse viés.



Viés de execução (“performance bias”) refere-se a diferenças sistemáticas no cuidados prestado aos pacientes além da intervenção em estudo. Padronização do protocolo quanto à intervenção e cegamento dos participantes e pesquisadores ajuda a combater esse viés.

Viés de mensuração (“measurent bias”) significa diferenças sistemáticas na forma em que os grupos de comparação são avaliados. Esse viés também pode ser minimizado pelo cegamento dos participantes, bem como dos pesquisadores responsáveis pela avaliação dos desfechos.

E, por último, viés de exclusão (“exclusion” ou “attrition bias”) diz respeito a diferenças sistemáticas no que diz respeito a desistências e exclusões de participantes entre os grupos. Inclusão desses pacientes na análise (“intention to treat analysis”) protege contra esse viés (3).

Há uma base lógica para suspeitar da influência desses vieses sobre os desfechos dos estudos, fornecendo uma boa razão para considerar a possibilidade da presença desses vieses e as características dos delineamentos para combatê-los na avaliação da qualidade dos estudos (2).

Existem várias formas de incorporar a avaliação da qualidade dos estudos na revisão sistemática. Uma maneira simples seria usar três categorias como baixo, moderado e alto risco de viés conforme a presença no delineamento dos estudos de todos, alguns, e nenhum, respectivamente, dos critérios previamente definidos para combater os erros sistemáticos (2).

## 1.5 Extração dos dados

A extração dos dados é o processo pelo qual os revisores obtêm as informações necessárias dos estudos primários. Para evitar vieses durante esse processo o protocolo deve conter um modelo de extração dos dados com instruções e regras claras sobre os dados a serem obtidas (3). Esse modelo tem três funções principais: primeiramente está diretamente relacionado à questão principal do estudo e a avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos e fornece uma representação visual disso. Segundo, representa um registro histórico das decisões tomadas ao longo do processo de revisão. E, por último, representa o banco de dados de onde vai surgir a revisão (2).

Não há uma fórmula mágica para a elaboração do instrumento de extração dos dados. Ao elaborar esse instrumento, os revisores devem considerar as informações que serão necessárias para construir tabelas resumindo os estudos, bem como os dados indispensáveis para execução das análises. Os modelos de extração de dados têm uma estrutura básica similar e podem ser adaptados de uma revisão para outra, considerando as diferenças entre as revisões. Os componentes principais desse instrumento podem ser obtidos nos manuais específicos clássicos para elaboração de revisões sistemáticas (2,3).

Em casos de dados não disponíveis nos estudos primários publicados, é recomendado contato com os autores originais, situação que deve ser aproveitada para se obterem mais informações sobre a qualidade dos estudos se necessário (3).

Todos os modelos de extração de dados devem ser submetidos a um teste piloto usando uma amostra dos estudos a serem incluídos. Esse teste é importante para identificar informações que são desnecessárias ou estão faltando, bem como para detectar se as informações e códigos do modelo não estão confusas ou incompletas (2).

Embora haja evidências de que o cegamento dos revisores em relação aos autores primários e jornais de publicação dos estudos incluídos resulte em dados mais confiáveis, é um processo difícil de realizar, consome tempo e não está claro se altera substancialmente os resultados de uma revisão (2).

## **1.6 Análise dos dados**

O objetivo da síntese e análise dos dados é combinar e resumir as informações extraídas dos estudos primários incluídos na revisão sistemática (3). Enquanto os estudos primários contêm análises dos seus pacientes, revisões sistemáticas contêm análises dos estudos primários (2). As análises podem ser narrativas ou qualitativas, apresentando um resumo estruturado e discussão dos estudos primários, ou quantitativa, que envolve o uso de técnicas estatísticas para combinar o resultado de estudos primários (metanálise), avaliar heterogeneidade dos resultados, viés de publicação, entre outras análises (3).

A síntese qualitativa dos dados ajuda o planejamento e interpretação da análise quantitativa dos resultados, bem como, em algumas circunstâncias, permite aos revisores determinar qualitativamente se a intervenção de interesse é provável de ser efetiva e em quais situações. Para tanto, as informações sobre as características (população, intervenções, desfechos e qualidade dos estudos) e resultados dos estudos incluídos devem ser resumidos. Isso costuma ser feito através de tabulação, que permite aos leitores observar diretamente os resultados disponíveis, o rigor metodológico e as diferenças entre os estudos (3). Com a análise crítica dessas tabelas, é possível avaliar se existem diferenças entre os estudos a respeito de características importantes dos participantes, intervenções ou desfechos (heterogeneidade clínica), qualidade do delineamento dos estudos (heterogeneidade metodológica), e resultados apresentados

(heterogeneidade nos resultados). Assim, torna-se possível decidir se os estudos primários são similares o suficiente, adequados ao cálculo de estimativas médias de efetividade (3).

A decisão a respeito de quando deve ou não ser realizada a metanálise dos estudos primários é inevitavelmente subjetiva e não passível de solução estatística, requerendo discussão e julgamento clínico. De maneira geral é inadequado combinar os efeitos de diferentes estudos se existir uma mistura de diferentes tratamentos, se os estudos forem de pobre qualidade ou se ficar evidente a presença de viés grave de publicação (descrito abaixo) (2).

Além de fornecer um resumo dos efeitos de determinada intervenção, a análise dos dados objetiva investigar se os efeitos são consistentes entre os estudos, e, caso contrário, investigar as razões para as diferenças encontradas (3).

O ponto inicial de qualquer metanálise de estudos de efetividade envolve a identificação do tipo de variável usada para medida do desfecho (2). Se o desfecho é uma variável contínua, isto é, os dados podem assumir qualquer valor em uma escala específica, a diferença ponderada entre as médias e a diferença padronizada entre as médias dos grupos tratamento e controle são as estatísticas mais usadas (2,7). Se o desfecho é uma medida dicotômica, isto é, quando o desfecho é somente uma de duas possibilidades, as principais medidas de desfechos encontradas são a razão de “odds” (odds ratio) e risco relativo (risk ratio) (7).

Outras medidas de desfecho possíveis são variáveis ordinais, medidas da estimativa do número de eventos que cada indivíduo experimenta e medida de tempo até o evento (típico de sobrevida). Tais medidas são menos frequentes e definidas mais

detalhadamente em manual específico de elaboração de revisões sistemáticas da Colaboração Cochrane (2).

O passo seguinte da metanálise é calcular o efeito geral dos estudos através da combinação dos dados (se preencher critérios de homogeneidade entre os estudos conforme explicado abaixo). O método utilizado consiste numa média ponderada dos resultados dos estudos individuais, onde aqueles com maiores amostras ou mais precisos (menores intervalos de confiança) têm mais influência que os estudos menores ou menos precisos. Basicamente existem duas técnicas estatísticas que se diferenciam pela forma como a variabilidade dos resultados entre os estudos é tratada. O modelo de efeitos fixos (“fixed effects model”) considera que essa variabilidade é devida somente a variações aleatórias. Assim, se todos os estudos tivessem amostras grandes o suficiente resultariam em resultados idênticos. O modelo de efeitos aleatórios (“random effects model”) assume um efeito subjacente diferente para cada estudo e leva isso em consideração como uma fonte de variação adicional, resultando em intervalos de confiança maiores que os do primeiro modelo. Embora nenhum dos dois modelos possa ser considerado inteiramente correto, uma diferença substancial entre os efeitos combinados, calculados por cada um deles, será vista somente se os estudos forem marcadamente heterogêneos (7).

Qualquer tipo de variabilidade entre os estudos de uma revisão sistemática pode ser chamado de heterogeneidade. Variabilidade nos participantes, intervenções e desfechos estudados é denominada heterogeneidade clínica, e variabilidade no delineamento e qualidade dos estudos pode ser chamada de heterogeneidade metodológica. Variabilidade nos efeitos dos tratamentos entre diferentes estudos é

conhecida como heterogeneidade estatística, sendo uma consequência da heterogeneidade clínica e/ou metodológica entre os estudos. De um modo geral, quando se fala simplesmente em heterogeneidade esta se referindo à heterogeneidade estatística (2).

É importante avaliar em que extensão os resultados entre os diferentes estudos são consistentes. Se os intervalos de confiança dos resultados dos estudos individuais têm uma pobre sobreposição, isso geralmente indica a presença de heterogeneidade estatística. De um modo mais formal, existe a disponibilidade de um teste estatístico para avaliar heterogeneidade. É um teste chi-quadrado que avalia se as diferenças observadas nos resultados dos estudos são compatíveis somente com efeitos aleatórios. Um valor de p baixo (nesse teste geralmente considerado  $< 0,10$  devido ao baixo poder estatístico do teste em situações comuns em metanálises com poucos estudos e, estes, com pequenas amostras) evidencia a presença de heterogeneidade dos efeitos dos tratamentos, isto é, a variação é causada por motivos além da chance (2). Existem argumentos no sentido de que, considerando que a ocorrência de diversidade clínica e metodológica entre os estudos de uma metanálise é inevitável, heterogeneidade sempre vai existir independente de isso poder ser detectado pelo teste estatístico. Assim, métodos foram desenvolvidos para quantificar a heterogeneidade entre os resultados dos estudos mais do que simplesmente avaliar se está presente ou não. Uma estatística útil para quantificar a inconsistência é  $I^2 = [(Q - df)/Q] \times 100\%$ , onde Q representa o teste chi-quadrado e df são seus graus de liberdade. Esse teste descreve a percentagem de variabilidade nos efeitos estimados que é devida à heterogeneidade. Um valor maior que 50% pode ser considerado como heterogeneidade substancial (2).

Então, se os testes mostram homogeneidade entre os resultados, a diferença entre os estudos são assumidas como consequência de variação de amostragem, e um modelo de efeitos fixo é apropriado. Se, entretanto, o teste mostra heterogeneidade significativa entre os resultados dos estudos, então um modelo de efeitos aleatórios é recomendado. Uma limitação dessa abordagem é o baixo poder desses testes estatísticos como já comentado – geralmente falham em rejeitar a hipótese nula de homogeneidade dos resultados mesmo existindo diferença substancial entre os resultados dos estudos individuais. Embora não haja solução estatística para essa questão, heterogeneidade entre os estudos não deve ser vista somente como um problema para a metanálise, mas deve oferecer a oportunidade para avaliar por que os efeitos foram diferentes em diferentes circunstâncias. Heterogeneidade não deve ser simplesmente ignorada e sim deve ser explorada na tentativa de explicá-la (7).

Outra questão que deve ser considerada é a análise de sensibilidade. Devido à existência de diferentes abordagens para conduzir uma revisão sistemática, deve-se questionar quão sensíveis são os resultados de uma análise em relação a alterações feitas na maneira como ela foi realizada (2). A robustez dos resultados quanto a diferenças em decisões chaves e concepções assumidas no processo de condução da revisão são examinadas através da análise de sensibilidade (7). Os autores devem identificar as concepções chaves que podem afetar significativamente os resultados de uma revisão e reanalisá-las iterativamente. De modo geral, as concepções que poderiam ser consideradas em uma análise de sensibilidade são: mudanças nos critérios de inclusão quanto aos tipos de estudo, participantes, intervenções ou desfechos medidos; inclusão ou exclusão de estudos que tenham alguma ambigüidade quanto ao preenchimento dos

critérios de inclusão; reanalisar os resultados usando uma faixa possível de resultados para os estudos onde haja alguma incerteza sobre os resultados (ex. devido à inconsistência em como os resultados foram relatados e que não pode ser resolvida através do contato com os autores originais, ou devido a diferenças em como os desfechos foram definidos ou medidos); reanalisando os dados considerando um faixa razoável de valores para os dados perdidos; reanalisando os dados usando diferentes abordagens estatísticas (ex, modificando o modelo de efeitos fixos por efeitos aleatórios, ou vice versa) (2).

Finalmente uma questão comumente examinada na parte de análise estatística é a presença de viés na localização e seleção dos estudos. Desses o mais amplamente conhecido é o viés de publicação que pode surgir quando estudos realizados não são publicados. Se a razão pela qual os estudos não foram publicados esta associada com os desfechos isso pode resultar em erro sistemático sério. Isso porque estudos com resultados significativos são mais prováveis de serem publicados. Além do viés de publicação existem outros fatores que podem contribuir para gerar erros sistemáticos na seleção e localização dos estudos de uma revisão sistemática: viés de língua inglesa, de citação e de bancos de dados eletrônicos (conhecidos como viés de localização). Isso ocorre porque estudos que foram publicados na língua inglesa, indexados nos grandes bancos de dados eletrônicos e muito citados por outros estudos são mais prováveis de serem encontrados e também foi demonstrado que têm maiores chances de apresentar resultados favoráveis.

A maneira mais apropriada de lidar com viés na seleção dos estudos é incluir todos os estudos que preenchem os critérios básicos de inclusão na análise e,



posteriormente, realizar uma análise de sensibilidade considerando diferentes critérios de inclusão possíveis. Se os resultados de uma metanálise são altamente sensíveis a alterações nos critérios de inclusão, suas conclusões devem ser vistas com cautela. Além de tal análise de sensibilidade, a presença de vieses deve ser examinada graficamente através do gráfico do funil (“funnel plot”) (10).

O gráfico do funil é um gráfico de dispersão simples dos efeitos estimados dos diferentes estudos (eixo das abscissas) em relação a alguma medida do poder do estudo (tamanho amostral ou inverso do erro padrão estimado) (eixo das ordenadas) (2,11). Esse método é baseado no princípio de que a precisão na estimativa dos efeitos do tratamento vai aumentar com o aumento do poder estatístico dos estudos incluídos. Resultados de pequenos estudos irão dispersar amplamente na base do gráfico. Essa dispersão vai estreitando à medida que cresce a precisão dos estudos maiores (com o aumento dos valores no eixo das ordenadas). Na ausência de vieses, o gráfico deve lembrar um funil simétrico invertido. Se o gráfico mostra uma forma assimétrica e inclinada, deve haver a presença de viés. Isso geralmente ocorre pela presença de um intervalo na parte basal mais ampla do funil, indicando a ausência de pequenos estudos que demonstram nenhum benefício ou dano. O gráfico do funil é um teste gráfico para avaliar a presença de qualquer tipo de viés associado com o poder estatístico do estudo (ex. viés de publicação, viés de localização). Esses vieses são mais prováveis de afetar os pequenos estudos e podem, então, levar a assimetria do funil invertido. Outra fonte de assimetria resulta de diferenças de qualidade metodológica. Estudos pequenos são, em geral, conduzidos e analisados com menos rigor metodológico que os grandes estudos. Assim os estudos de baixa qualidade tendem a mostrar uma faixa mais ampla de efeitos (12).

Assimetria no gráfico do funil é geralmente definida informalmente através do exame visual. Métodos estatísticos mais formais para analisar essa questão foram propostos, mas atualmente ainda existe um debate a respeito das propriedades e limitações desses testes. O que está claro é que tanto a análise visual quanto estatística do gráfico do funil tem poder limitado para detectar vieses se o número de estudos é pequeno. E são nessas revisões com poucos estudos, onde vieses são mais prováveis de distorcerem os resultados de uma metanálise, que o teste do gráfico do funil apresenta seu poder mais limitado (2).

Finalmente deve ser ressaltado que embora o gráfico do funil alerta os revisores para a existência de problemas que merecem consideração, ele não fornece a solução para tais problemas. A única maneira satisfatória de combater viés de publicação e estudos individuais de qualidade insatisfatória é através do registro prospectivo dos estudos clínicos e melhora na qualidade da condução e análise dos estudos originais, metanálises e revisões sistemáticas (2).

### **1.7 Interpretação dos resultados**

Embora possa ser considerado que os resultados de uma revisão sistemática falem por si, não deixa de ser necessária a elaboração de uma discussão para ajudar na interpretação dos resultados. Nesse momento da revisão devem ser discutidos os resultados em relação às seguintes questões principais para auxiliar na tomada de decisões: a magnitude das evidências; a aplicabilidade dos resultados e considerações sobre outras informações relevantes, como custos, prática atual e relação risco-benefício da intervenção (2).

As considerações a respeito da força da evidência gerada pela revisão de ECR sobre intervenção devem levar em consideração a qualidade metodológica dos estudos primários, a magnitude e significância dos efeitos observados, a consistência dos efeitos entre os diferentes estudos incluídos, a existência de relação entre dose-resposta, além de se descartar outras explicações para os efeitos observados (ex: vieses, co-intervenções).

Ao discutir a aplicabilidade do estudo os revisores devem ser cautelosos reconhecendo que as circunstâncias dos estudos incluídos não necessariamente refletem as mesmas circunstâncias em diferentes partes do mundo. Os autores podem, entretanto, ajudar a respeito da aplicabilidade do estudo descrevendo as condições em que os resultados provavelmente podem ser aplicados, as circunstâncias onde os resultados não devem ser aplicados, além de variações de efeitos previstas através de diferentes condições. Além disso, os revisores podem auxiliar na tomada de decisões identificando importantes situações onde diferenças podem limitar a aplicabilidade dos resultados, como variações biológicas e culturais, na aderência à intervenção e nas condições basais de risco dos indivíduos.

Pode ser útil também discutir os resultados no contexto de outras informações relevantes, como dados epidemiológicos sobre a magnitude e distribuição do problema, informações sobre a prática clínica atual, assim como custos. Entretanto isso é melhor feito considerando bases nacionais e regionais e foge ao objetivo de revisões sistemáticas publicadas em periódicos de maior abrangência (2).

## **2. HIPÓTESE DO ESTUDO**

Não existe, atualmente, nenhum estudo controlado, prospectivo, de magnitude adequada, avaliando desfechos clínicos, conclusivo sobre a melhor abordagem diagnóstica para o manejo de pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV).

Devido à contaminação por bactérias da orofaringe que ocorre na coleta de todas as amostras respiratórias, técnicas de cultura quantitativa têm sido recomendadas para diferenciação de organismos contaminantes da orofaringe presentes em baixa concentração e organismos infectantes presentes em alta concentração. Isso possibilitaria uma identificação mais precisa do agente causador da pneumonia com vantagem teórica de melhor direcionamento da terapêutica. Porém, não há qualquer evidência científica definitiva ou consenso de especialistas mostrando que testes quantitativos determinam desfechos clínicos melhores que o tratamento empírico usando culturas qualitativas.

A hipótese deste estudo é que o processamento das culturas por técnica quantitativa ou qualitativa não interferem nos desfechos clínicos.

### **3. OBJETIVOS DO ESTUDO**

O presente estudo tem por objetivo principal realizar uma revisão sistemática da literatura para examinar a evidência de quanto o processamento quantitativo ou qualitativo das amostras respiratórias obtidas de pacientes com PAV vão influenciar a mortalidade e, secundariamente, mudança na prescrição de antibióticos, dias em ventilação mecânica e duração da internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

Posteriormente comparar métodos invasivos e não invasivos, independente do tipo de processamento dado ao material respiratório e, a seguir, utilizando somente culturas quantitativas, em relação à mortalidade e, secundariamente, mudança na prescrição de antibióticos, dias em ventilação mecânica e internação em UTI.

#### 4. REFERÊNCIAS DA BASE TEÓRICA

1. Mulrow CD. Systematic reviews: rationale for systematic reviews. *BMJ* 1994; 309: 597-99.
2. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* 4.2.6 [updated September 2006].  
<http://www.cochrane.org/resources/handbook/hbook.htm> (accessed 6th October 2006).
3. Khan KS, ter Riet G, Glanville J, Sowden AJ, Kleijnen J, editors. *Undertaking systematic reviews of research on effectiveness. CRD's guidance for carrying out or commissioning reviews. 2nd Edition. CRD Report No. 4 (2<sup>nd</sup> edition)*. York: NHS Centre for Reviews and Dissemination, University of York, 2001.  
<http://www.york.ac.uk/inst/crd/report4.htm>
4. Greenhalgh T. How to read a paper: papers that summarise other papers (systematic reviews and meta-analyses). *BMJ* 1997; 315: 672-75.
5. Cook DJ, Sackett DL, Spitzer WO. Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the potsdam consultation on meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 167-71.
6. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes B. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Int Med* 1997; 126: 376-80.
7. Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-analysis: principles and procedures. *BMJ* 1997; 315: 1533-37.
8. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. *JAMA* 2000; 283: 2008-12.
9. Jüni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ* 2001; 323: 42-46.

10. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder CE. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315:629-34.
11. Sterne JAC, Egger M, Smith GD. Systematic reviews in health care: Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *BMJ* 2001; 323:101-5.
12. Egger M, Smith GD. Meta-analysis bias in location and selection of studies. *BMJ* 1998; 316: 61-66

**5. PROTOCOLO DE PESQUISA DA REVISÃO SISTEMÁTICA  
PUBLICADO NA BIBLIOTECA DA COLABORAÇÃO COCHRANE, 2º  
EDIÇÃO, 2007**



## **[Protocol]**

Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia

DC Berton, AC Kalil, M Cavalcanti, PJZ Teixeira

*The Cochrane Database of Systematic Reviews* Draft

Copyright © 2005 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

Date of Most Recent Substantive Amendment: 7 February 2007

Please note: This version has been generated from the IMS. It is **not** the official version that was/is/will be published in The Cochrane Library. Although the format and style is designed to mimic that of the published version, there is no guarantee that all details look exactly the same.

---

## **Abstract**

This is the protocol for a review and there is no abstract. The objectives are as follows:

To determine whether quantitative cultures of respiratory secretions are effective in reducing mortality in immunocompetent patients with ventilator-associated pneumonia (VAP) when compared with qualitative cultures.

To determine the same outcome, but comparing invasive and non-invasive strategies using only quantitative cultures.

---

## **Background**

Ventilator associated pneumonia (VAP) is the most common infectious disease in intensive care units (ICUs); occurring in 10 to 20% of patients on mechanical ventilation for greater than 48 hours (Safdar 2005). The incidence increases progressively with the duration of time on ventilation (ATS/IDSA 2005). However, the exact incidence of VAP is difficult to assess due to confounding issues. These include overlapping of diagnosis with other lower respiratory tract infections (for example tracheobronchitis), the variations of VAP case-definitions, and the heterogeneity of the target population (ATS/IDSA 2005; Eggimann 2003).

VAP represents approximately 90% of all nosocomial pneumonia in ICU patients (ATS/IDSA 2005) and significantly increases costs and the hospital stay (by an average of six days) (Safdar 2005).

The mortality rate of patients with VAP is twice as high compared to patients without VAP (Safdar 2005) and the crude mortality ranges from 24 to 57% (Chastre 2002). Many of these patients succumb to their underlying disease rather than to VAP itself, however, it is believed that VAP attributable mortality ranges from 15 to 47% (Chastre 2002). VAP

represents a great challenge to clinical practice and provokes controversies regarding the best diagnostic approach (Grossman 2000; Shorr 2005).

Isolated non-invasive techniques are sensitive but not specific. Invasive methods used to obtain lower respiratory material are theoretically more specific for the diagnosis, which can potentially lead to a more appropriate use of antibiotics (Chastre 2002). This is the basis for the use of various invasive methods to prevent the treatment of colonizing or contaminant organisms. However, there is no evidence or consensus regarding the superiority of one specific invasive technique over another (Grossman 2000). Other diagnostic criteria such as the use of autopsies for histological confirmation of VAP, would probably introduce bias, since the non-surviving patients would systematically differ from those who survive. We suggest that a systematic evaluation of the literature will improve our understanding of different diagnostic strategies for VAP and their effects on clinical outcomes, such as mortality (Porzecanski 2006; Shorr 2005; Torres 2004).

In a recent meta-analysis that evaluated the existing randomized and observational clinical studies examining the use of invasive strategies and outcomes for VAP, found no changes in mortality, however, the overall use of antibiotics was reduced (Shorr 2005).

Quantitative cultures are recommended to differentiate infectious organisms (higher concentration) from colonizing organisms (lower concentration) due to contamination with bacteria from the oropharynx that occurs in the collection of all respiratory samples (Chastre 2002). Nevertheless, there is no clear evidence or expert consensus to determine if quantitative cultures are associated with better clinical outcomes than qualitative ones (Grossman 2000).

Using clinical outcomes, a large randomized clinical trial involving 413 patients compared invasive strategy versus non-invasive strategy and showed a significant reduction in mortality in the first group. However, these investigators compared invasive techniques using quantitative cultures against non-invasive techniques using qualitative cultures (Fagon 2000). Three smaller randomized prospective studies compared invasive methods (protected brush and bronchoalveolar lavage harvested by bronchoscopy) and non-invasive methods (tracheal aspirate), both with quantitative cultures, and have presented similar results in clinical outcomes (Ruiz 2000; Sanchez-Nieto 1998; Sole Violan 2000). A more recent trial (CCCTG 2006) was unfortunately underpowered to detect differences between bronchoalveolar lavage with quantitative culture of the bronchoalveolar-lavage fluid or endotracheal aspiration with non-quantitative culture of the aspirate. The study was designed for a 28-day mortality rate of 40%, but the results demonstrated a much lower event rate - 18.7%.

There are no systematic reviews or large controlled, prospective studies adequately powered comparing the impact of quantitative versus qualitative cultures (invasive or non-invasive methods) on clinical outcomes. Another important issue is to evaluate if there is any difference in mortality and secondary outcomes such as antibiotic change, ICU stay and duration of mechanical ventilation, when quantitative cultures are used in both invasive and non-invasive methods. This proposed Cochrane review will examine

the evidence of how quantitative and qualitative cultures will influence the mortality and secondary outcomes in patients with VAP.

#### **Objectives**

To determine whether quantitative cultures of respiratory secretions are effective in reducing mortality in immunocompetent patients with ventilator-associated pneumonia (VAP) when compared with qualitative cultures.

To determine the same outcome, but comparing invasive and non-invasive strategies using only quantitative cultures.

#### **Criteria for considering studies for this review**

##### ***Types of studies***

Randomized controlled trials comparing respiratory samples processed quantitatively or qualitatively, obtained by invasive or non-invasive methods from patients with VAP, that have analyzed their impact on antibiotic prescribing and mortality rates. Non-English language trials will be included. Abstracts will not be included if they do not present the necessary information, unless we are able to obtain further details from the investigators. Studies investigating severe community-acquired pneumonia will be excluded.

##### ***Types of participants***

Immunocompetent patients (18 years or older) on mechanical ventilation for more than 48 hours with suspected VAP (new or progressive radiologic infiltration, fever, tracheobronchial purulent secretion, leucopenia or leucocytosis).

##### ***Types of interventions***

Invasive and non-invasive methods using quantitative or qualitative cultures of respiratory secretions from patients with suspected VAP. Invasive methods are those that obtain samples from the lower respiratory tract with the benefit of bypassing the upper airways, which are usually colonized by many microorganisms. These methods include mainly bronchoalveolar lavage (BAL) and protected specimen brush (PSB) obtained by fiberoptic bronchoscopy, and non-bronchoscopic techniques (blinded) such as mini BAL, blinded bronchial sampling (BBS), and blinded sampling protected brushes (BPSB).

The non-invasive method used to obtain respiratory samples from patients on mechanically ventilation is endotracheal aspirate (ETA).

For more details of these techniques please see the reference Ioanas 2001. Quantitative cultures of respiratory samples are those that determine a threshold count to differentiate between infection and colonization of lower airways.

##### ***Types of outcome measures***

###### **Primary outcome**

28-day mortality

### **Secondary outcomes**

Changing antibiotics  
Days on mechanical ventilation  
Length of ICU stay  
Antibiotic adequacy  
Treatment failure

### **Search methods for identification of studies**

See: Acute Respiratory Infections Group methods used in reviews.

The following electronic databases will be searched: the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (*The Cochrane Library* latest issue) which includes the Acute Respiratory Infection Groups' specialised register; MEDLINE (January 1966 to present); EMBASE (1974 to present) and LILACS (1982 to present).

The following MeSH and free text terms will be used to search MEDLINE and combined with the Cochrane highly sensitive search strategy phases one and two as published in Appendix 5b of the Cochrane Reviewers' Handbook (Higgins 2005). These terms will be modified to search CENTRAL, EMBASE and LILACS as required.

#1 VAP OR Pneumonia OR Pneumonias OR Lung Inflammation OR Inflammation, Lung OR Inflammations, Lung OR Lung Inflammations OR Pneumonitis OR Pneumonitides OR Pulmonary Inflammation OR Inflammation, Pulmonary OR Inflammations, Pulmonary OR Pulmonary Inflammations OR Experimental Lung Inflammation OR Experimental Lung Inflammations OR Inflammation, Experimental Lung OR Lung Inflammation, Experimental OR Lung Inflammations, Experimental OR Respiratory Tract Infections OR Infections, Respiratory Tract OR Infection, Respiratory Tract OR Respiratory Tract Infection OR Infections, Respiratory OR Infection, Respiratory OR Respiratory Infection OR Respiratory Infections OR Infections, Upper Respiratory OR Infection, Upper Respiratory OR Respiratory Infection, Upper OR Respiratory Infections, Upper OR Upper Respiratory Infection OR Upper Respiratory Infections OR tracheobronchitis OR tracheobronchial

AND

#2 Ventilators, Mechanical OR Mechanical Ventilator OR Mechanical Ventilators OR Ventilator, Mechanical OR Respirators OR Respirator OR Pulmonary Ventilator OR Pulmonary Ventilators OR Ventilator, Pulmonary OR Ventilators, Pulmonary OR Ventilators OR Ventilator OR ventilation OR Respiration, Artificial OR Artificial Respiration OR Artificial Respirations OR Respirations, Artificial OR Ventilation, Mechanical OR Mechanical Ventilation OR Mechanical Ventilations OR Ventilations, Mechanical OR purulent secretion OR leucopenia or leucocytosis

AND

#3 Culture Media OR Media, Culture OR Microbiology OR Bacteriology OR Bacteria OR Bronchoscopy OR Bronchoscopies OR Bronchoscopic Surgical Procedures OR Bronchoscopic Surgical Procedure OR Surgical Procedure, Bronchoscopic OR

Bronchoscopic Surgery OR Bronchoscopic Surgeries OR Surgeries, Bronchoscopic OR Surgery, Bronchoscopic OR Surgical Procedures, Bronchoscopic OR Bronchoalveolar Lavage OR Bronchoalveolar Lavages OR Lavage, Bronchoalveolar OR Lavages, Bronchoalveolar OR Bronchioalveolar Lavage OR Bronchioalveolar Lavages OR Lavage, Bronchioalveolar OR Lavages, Bronchioalveolar OR Bronchopulmonary Lavage OR Bronchopulmonary Lavages OR Lavages, Bronchopulmonary OR Lavage, Bronchopulmonary OR Lung Lavage OR Lavage, Lung OR Lavages, Lung OR Lung Lavages OR Bronchial Lavage OR Bronchial Lavages OR Lavage, Bronchial OR Lavages, Bronchial OR Bronchoalveolar Lavage Fluid OR Bronchoalveolar Lavage Fluids OR Fluid, Bronchoalveolar Lavage OR Fluids, Bronchoalveolar Lavage OR Lavage Fluid, Bronchoalveolar OR Lavage Fluids, Bronchoalveolar OR Alveolar Lavage Fluid OR Alveolar Lavage Fluids OR Fluid, Alveolar Lavage OR Fluids, Alveolar Lavage OR Lavage Fluid, Alveolar OR Lavage Fluids, Alveolar OR Bronchial Lavage Fluid OR Lavage Fluid, Bronchial OR Bronchial Lavage Fluids OR Fluid, Bronchial Lavage OR Fluids, Bronchial Lavage OR Lavage Fluids, Bronchial OR Lavage Fluid, Lung OR Fluid, Lung Lavage OR Fluids, Lung Lavage OR Lavage Fluids, Lung OR Lung Lavage Fluids OR Lung Lavage Fluid OR endotracheal aspirates OR endotracheal aspirate OR tracheal aspirate OR protected specimen brush OR protected brush OR invasive method OR invasive methods OR noninvasive method OR noninvasive methods OR qualitative method OR qualitative methods OR quantitative method OR quantitative methods OR sampling studies

There will be no language restrictions. We will hand search references of all identified studies. Two review authors (DCB and MC) will independently carry out the searches.

## **Methods of the review**

### **Study selection**

Two review authors (DCB and MC) will independently review and select potential trials from the search results, to ensure they met our inclusion criteria, assess and rate study quality, and extract relevant data. Disagreements will be resolved through discussion and consensus, or by consulting a third review author if necessary.

### **Quality assessment**

The aspects of trial quality which will be assessed include:

Randomization (methods and appropriateness)

Withdrawals and dropouts (number and reasons)

Analysis by intention-to-treat and modified intention-to-treat

Any other factors that are considered to limit quality will be noted. As some studies may meet inclusion criteria but be of low quality, we will conduct a sensitivity analysis to determine the effect of poor quality trials on the effect. If all trials are of poor quality, we will not conduct a meta-analysis.

### **Data extraction**

Data will be extracted using a standardized form. Information extracted will include:

Age and gender of participants

Number of participants

Whether analysis is by intention-to-treat or modified intention-to-treat

Type of intervention (invasive versus non-invasive; quantitative versus qualitative cultures)  
Randomization method  
Score of disease severity (i.e. APACHE II)  
Previous use of antibiotic  
Duration of mechanical ventilation before the diagnosis of VAP  
VAP diagnostic criteria  
Mortality at 28 days  
Antibiotic change (Yes or No)  
ICU stay (days)  
Number of mechanical ventilation (days)  
Appropriateness of initial antibiotic choice (Yes or No)  
Antibiotic adequacy (Yes or No)  
Treatment failure (Yes or No)

### **Data analysis**

Analysis will be by intention-to-treat and modified intention-to-treat. If the trials are sufficiently similar, a meta-analysis will be conducted. The fixed-effect model will be used to pool the data, however, if there is evidence of heterogeneity, a random-effects model will be used. Expected sources of heterogeneity include: severity of case, previous use of antibiotics, time on mechanical ventilation, appropriateness of initial antibiotic choice. If there is evidence of heterogeneity (chi-square  $P < 0.1$  or I-squared ( $I^2$ )  $> 50\%$ ) and adequate data are available, we will conduct subgroup analyses according to these factors.

All point estimates will be presented as risk ratios. Forest plots will be used to display results.

Days on mechanical ventilation and length of ICU stay will be evaluated as continuous variables in our study. The mean difference (MD 95% confidence interval (CI)) will be calculated. If the authors report standard deviations, we will use them directly. If standard deviations are not available, we will analyze them from the observed mean differences and the statistics test. If significant differences are found for these proportions ( $P < 0.05$ ), we will provide the absolute risk reduction and number needed to treat. Publication bias will be examined by funnel plots or Egger's regression. The end point used will be 28-day mortality. The log risk ratio will be used on the X-axis and the standard error on the Y-axis.

### **Potential conflict of interest**

None.

### **Acknowledgements**

The review authors would like to thank the following people for commenting on the draft protocol: Elizabeth Lissiman, Antoni Torres, Bernard Allaouchiche, Terry Neeman and Allen Cheng.

## Sources of support

### ***Internal sources of support***

- No sources of support supplied

### ***External sources of support***

- No sources of support supplied

## Cover sheet

<b>Title</b>	Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia
<b>Author(s)</b>	Berton DC, Kalil AC, Cavalcanti M, Teixeira PJZ
<b>Contribution of author(s)</b>	Danilo Cortozi Berton (DCB) and Paulo Teixeira (PT) wrote the draft protocol. Andre C Kalil (ACK) revised the methodology section. Manuela Cavalcanti (MC) and DCB will be responsible for identifying studies and extracting data. All review authors will contribute to the review.
<b>Issue protocol first published</b>	2007 Issue 2
<b>Date of most recent amendment</b>	15 February 2007
<b>Date of most recent SUBSTANTIVE amendment</b>	7 February 2007
<b>Contact address</b>	Danilo Cortozi Berton, MD Postgraduate Program Federal University of Rio Grande do Sul Rua Prof Annes Dias, 285 Pavilhão Pereira Filho - Santa Casa de Porto Alegre 1º andar - Bairro Centro Porto Alegre - RS BRAZIL CEP 90020-090

[dcberton@gmail.com](mailto:dcberton@gmail.com)  
phone: +55 51 99776102  
fax: +55 51 33469513

---

**Editorial group**      Cochrane Acute Respiratory Infections Group

---

## References

### ***Additional references***

#### **ATS/IDSA 2005**

American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005;171:388-416.

#### **CCCTG 2006**

The Canadian Clinical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *New England Journal Medicine* 2006;355(25):2619-30.

#### **Chastre 2002**

Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002;165:867-903.

#### **Eggimann 2003**

Eggimann P, Hugonnet S, Sax H, Touveneau S, Chevrolet JC, Pittet D. Ventilator-associated pneumonia: caveats for benchmarking. *Intensive Care Medicine* 2003;29:2086-9.

#### **Fagon 2000**

Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stephan F et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 2000;132:621-30.

#### **Grossman 2000**

Grossman RF, Fein A. Evidence-based assessment of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia: executive summary. *Chest* 2000;117(4 Suppl 2):177-81.



### **Higgins 2005**

Higgins JPT, Green S, editors. Highly sensitive search strategies for identifying reports of randomized controlled trials in MEDLINE. In: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.5 [updated May 2005]; APPENDIX 5b. In: The Cochrane Library, Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2005.

### **Ioanas 2001**

Ioanas M, Ferrer, R, Angrill J, Ferrer M, Torres A. Microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *European Respiratory Journal* 2001;17(4):791-801.

### **Porzecanski 2006**

Porzecanski I, Bowton DL. Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006;130:597-604.

### **Ruiz 2000**

Ruiz M, Torres A, Ewig S, Marcos MA, Alcon A, Lledo R et al. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000;162:119-25.

### **Safdar 2005**

Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Critical Care Medicine* 2005;33:2184-93.

### **Sanchez-Nieto 1998**

Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, El-Ebiary M, Carrillo A, Ruiz J et al. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998;157:371-6.

### **Shorr 2005**

Shorr AF, Sherner JH, Jackson WL, Kollef MH. Invasive approaches to the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Critical Care Medicine* 2005;33:46-53.

### **Solé Violán 2000**

Sole Violan J, Fernandez JA, Benitez AB, Cardenosa Cendrero JA, Rodriguez de Castro F. Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Critical Care medicine* 2000;28:2737-41.

**Torres 2004**

Torres A, Ewig S. Diagnosing ventilator-associated pneumonia. *New England Journal of Medicine* 2004;350:433-5.

**6. ARTIGO: QUANTITATIVE VERSUS QUALITATIVE CULTURES OF  
RESPIRATORY SECRETIONS FOR CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS  
WITH VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA**

# **Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia**

## **Background**

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is the most common infectious disease in intensive care units (ICUs), occurring in 10% to 20% of patients on mechanical ventilation for greater than 48 hours and represents approximately 90% of all nosocomial pneumonia in ICU patients (ATS/IDSA 2005). VAP significantly increases costs and the hospital stay (by an average of six days) (Safdar 2005). The incidence increases progressively with the duration of time on mechanical ventilation (ATS/IDSA 2005). However, the exact incidence of VAP is difficult to assess due to confounding issues. These include overlapping of diagnosis with other lower respiratory tract infections (for example tracheobronchitis), the variations of VAP case-definitions, and the heterogeneity of the target population (ATS/IDSA 2005; Eggimann 2003).

The mortality rate of patients with VAP is twice as high compared to patients without VAP (Safdar 2005) and the crude mortality ranges from 24 to 57% (Chastre 2002). Many of these patients succumb to their underlying disease rather than to VAP itself, however, it is believed that VAP attributable mortality ranges from 15 to 47% (Chastre 2002).

VAP represents a great challenge to clinical practice and provokes controversies regarding the best diagnostic approach (Grossman 2000; Shorr 2005). Isolated noninvasive techniques are sensitive but not specific. Invasive methods used to obtain lower respiratory material are theoretically more specific for the diagnosis, which can potentially lead to a more appropriate use of antibiotics (Chastre 2002). This is the basis

for the use of various invasive methods to prevent the treatment of colonizing or contaminant organisms. However, there is no evidence or consensus regarding the superiority of one specific invasive technique over another (Grossman 2000). Other diagnostic criteria such as the use of autopsies for histological confirmation of VAP, would probably introduce bias, since the non-surviving patients would systematically differ from those who survive. In a recent meta-analysis that evaluated the existing randomized and observational clinical studies examining the use of invasive strategies and outcomes for VAP, the authors found no changes in mortality, however, the overall use of antibiotics was reduced (Shorr 2005).

Quantitative cultures are recommended to differentiate infectious organisms (higher concentration) from colonizing organisms (lower concentration) due to contamination with bacteria from the oropharynx that occurs in the collection of all respiratory samples (Chastre 2002). Nevertheless, there is no clear evidence or expert consensus to determine if quantitative cultures are associated with better clinical outcomes than qualitative ones (Grossman 2000). Using clinical outcomes, a large randomized clinical trial involving 413 patients compared invasive strategy versus noninvasive strategy and showed a significant reduction in mortality in the first group in 14-day but not in 28-day mortality. However, these investigators compared invasive techniques using quantitative cultures against noninvasive techniques using qualitative cultures (Fagon 2000). Three smaller randomized prospective studies compared invasive methods (protected brush and bronchoalveolar lavage harvested by bronchoscopy) and noninvasive methods (tracheal aspirate) and have presented similar results in clinical outcomes (Ruiz 2000; Sanchez-Nieto 1998; Solé Violán 2000). A more recent trial (CCCTG 2006) was unfortunately

underpowered to detect differences between quantitative cultures of bronchoalveolar lavage with nonquantitative culture of the tracheal aspirate. The study was designed for a 28-day mortality rate of 40%, but the results demonstrated a much lower event rate - 18.7%.

There are no systematic reviews or large controlled, prospective studies adequately powered comparing the impact of quantitative versus qualitative cultures independently of the method (invasive or noninvasive) used to collect respiratory secretions on clinical outcomes. Another important issue is to evaluate if there is any difference in mortality and secondary outcomes such as antibiotic change, ICU stay and duration of mechanical ventilation, when quantitative cultures are used in both invasive and non-invasive methods. This proposed Cochrane review will examine the evidence of how quantitative and qualitative cultures will influence outcomes in patients with VAP, as well as invasive and noninvasive intervention, with aim to improve our understanding of different diagnostic strategies for VAP and their effects on important clinical outcomes, such as mortality (Porzecanski 2006; Shorr 2005; Torres 2004).

## **Objectives**

To determine whether quantitative cultures of respiratory secretions are effective in reducing mortality in immunocompetent patients with VAP when compared with qualitative cultures, and secondarily antibiotic change.

To determine the same outcomes, but comparing invasive and non invasive strategies.

## **Criteria for considering studies for this review**

### Types of studies

Randomized controlled trials (RCT) comparing respiratory samples processed quantitatively or qualitatively, obtained by invasive or noninvasive methods from patients with VAP, that have analyzed their impact on antibiotic prescribing and mortality rates. Non-English language trials could be included. Studies investigating severe community-acquired pneumonia were excluded.

### Types of participants

Immunocompetent patients (18 years or older) on mechanical ventilation for more than 48 hours with suspected VAP (new or progressive radiologic infiltration, fever, tracheobronchial purulent secretion, leukopenia or leukocytosis).

### Types of interventions

Invasive and noninvasive methods using quantitative or qualitative cultures of respiratory secretions from patients with suspected VAP.

Invasive methods are those that obtain samples from the lower respiratory tract with the benefit of bypassing the upper airways, which are usually colonized by many microorganisms. These methods include mainly bronchoalveolar lavage (BAL) and protected specimen brush (PSB) obtained by fiberoptic bronchoscopy, and non-bronchoscopic techniques (blinded) such as mini BAL, blinded bronchial sampling (BBS), and blinded sampling protected brushes (BSPB).

The noninvasive method used to obtain respiratory samples from patients on mechanically ventilation is endotracheal aspirate (ETA).

For more details of these techniques please see the reference Ioanas 2001.

Quantitative cultures of respiratory samples are those that determine a threshold count to differentiate between infection and colonization of lower airways.

### **Types of outcome measures**

Primary outcome

28-day mortality

Secondary outcomes

Changing antibiotics

Days on mechanical ventilation

Length of ICU stay

### **Search strategy for identification of studies**

There were no language restrictions. Reference lists of all primary studies were reviewed for additional references. Two review authors (DCB and MC) independently carried out the searches.

The following electronic databases were searched: the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library latest issue) which includes the Acute Respiratory Infection Groups' specialized register; MEDLINE (since 1966);



EMBASE (since 1974) and LILACS (since 1982). Searches were current as of April 2007.

The following MeSH and free text terms were used to search MEDLINE and combined with the Cochrane highly sensitive search strategy phases one and two as published in Appendix 5b of the Cochrane Reviewers' Handbook (Higgins 2005). These terms were modified to search CENTRAL, EMBASE and LILACS as required.

#1 Pneumonia OR Pneumonias OR Pneumoniae

#2 Lung Inflammation OR Pulmonary Inflammation

#3 Pneumonitis OR Pneumonitides

#4 Respiratory Tract Infection OR Respiratory Infection

#5 Tracheobronchitis OR Tracheobronchial

#6 OR/1-5

#7 Mechanical Ventilator OR Mechanical Ventilation OR Pulmonary Ventilator

#8 Respirator\* OR Ventilator\* OR Ventilation

#9 Artificial Respiration

#10 OR/7-9

#11 Culture Media

#12 Microbiology OR Bacteriology

#13 Bronchoscopy OR Bronchoscop\* OR Bronchoalveolar Lavage OR Bronchioalveolar Lavage OR Bronchopulmonary Lavage OR Lung Lavage OR Bronchial Lavage OR Alveolar Lavage

#14 Endotracheal Aspirate OR Tracheal Aspirate

#15 Protected Brush

#16 Invasive OR Noninvasive

#17 Qualitative OR Quantitative

#18 OR/11-17

#20 #6 AND #10 AND #18

## **Methods of the review**

### Study selection

Two review authors (DCB and MC) independently reviewed and select potential trials from the search results. They assessed the suitability for inclusion, methodology and quality of the studies without consideration of the results. There were no disagreements between these reviewers.

### Quality assessment

The aspects of trial quality which were assessed include:

1.1 Selection bias: was allocation concealment adequate?

Grade A. Adequate concealment - allocation of participants to different groups was not known until the point of allocation (e.g. sequentially numbered, sealed, opaque envelopes; site computer system with locked, unreadable files);

Grade B. Unclear concealment (e.g. stating only that a list or table was used)

Grade C. Inadequate concealment - transparent before allocation (e.g. alternation; case record numbers; dates of birth or days of the week);

Grade D. Not used - clear that allocation concealment was not used.

1.2 Detection bias: was there a blinded assessment of outcomes?

MET: assessors and patients unaware of the assigned treatment when collecting outcome measures;

UNCLEAR: blinding of assessor and patients not reported and could not be verified by contacting investigators;

NOT MET: assessors and patients aware of the assigned treatment when collecting outcome measures.

1.3 Attrition bias: were any withdrawals described and were they acceptable?

MET: less than 20% and equal for both groups;

UNCLEAR: not reported in paper or by authors;

NOT MET: greater than 20% and/or not equal for both comparison groups.

Analysis by intention-to-treat and modified intention-to-treat

Data extraction

Data were extracted using a standardized form. Information extracted includes:

Age and gender of participants

Number of participants

Criteria for VAP suspicious, usually defined as combination of signals: new or progressive radiographic infiltrate; new fever; leukocytosis or leucopenia; purulent sputum; decline in oxygenation

Type of intervention (invasive versus noninvasive; quantitative versus qualitative cultures)

Randomization method

Score of disease severity (i.e. APACHE II)

Previous use of antibiotic

Appropriateness of initial antibiotic choice (Yes or No)

Duration of mechanical ventilation before the diagnosis of VAP

Mortality at 28 days

Antibiotic change (Yes or No)

ICU stay (days)

Number of mechanical ventilation (days)

Most common isolated pathogens

Data analysis

All point estimates were presented as risk ratios. Forest plots were used to display results.

Trials were combined using RevMan (Version 4.2) and analyses were intention-to-treat.

For dichotomous variables, a fixed-effect risk ratio (RR) with 95% confidence intervals (95% CI) was calculated for individual studies.

Inconsistency among the pooled estimates were quantified using the  $I^2 = [(Q - df)/Q] \times 100\%$  test, where Q is the chi-squared statistic and df its degrees of freedom. This illustrates the percentage of the variability in effect estimates resulting from heterogeneity rather than sampling error (Higgins 2003, Higgins 2005). If heterogeneity was found, a random-effects model was used.

Sensitivity analyses were performed comparing random-effects and fixed-effect models. Considering the few number of studies, all with similar quality, no additional sensitivity analysis were performed.

### **Description of studies**

A total of 3372 articles were identified in the electronic database sources (until April 2007). The review of titles yielded 76 articles that possibly could be included. The abstracts of these articles, and the reading of the full text whenever persists doubt with abstract, yielded 6 studies that possibly fulfilled inclusion criteria. Among these, 5 met inclusion criteria and were included in the analysis. One was excluded because has a cross over design and was not clear randomized (Cai 2001).

None RCT have been identified following hand searching of the reference lists of primary studies that were identified.

All studies included were published in the peer-reviewed literature and their characteristics are described in the Table of included studies (Table 1).

Three of the five included studies (CCCTG 2006, Fagon 2000, Solé Violán 2000) compared invasive method using quantitative culture versus noninvasive method using qualitative culture and were used to answer the main objective of this review. The other two studies included (Ruiz 2000, Sanchez-Nieto 1998) compared invasive versus noninvasive method both using quantitative cultures and were used with the three previous studies to compare invasive versus noninvasive interventions.

## **Methodological quality of included studies**

Overall, the methodological quality of the included studies was good and similar. Based on the previous specified Cochrane approach to allocation concealment, all studies were graded A, since they used a computer generated randomization table. None of the trials were blinded. With regard to attrition bias, all studies were acceptable and presented less than 20% withdraws and no difference for both groups.

## **Results**

### **Mortality**

The three RCT (CCCTG 2006, Fagon 2000, Solé Violán 2000) that compared quantitative versus qualitative culture included a total of 1240 patients, including 614 in the invasive quantitative arm and 626 in the noninvasive qualitative arm.

The cumulative all-cause mortality was 25% (159/626) in the qualitative group over the duration of the trials. There were no statistically significant differences between the use of quantitative versus qualitative culture (relative risk 0.91; 95% confidence interval 0.75 to 1.11; Figure 1). The intervention effect was statistically homogeneous across the studies in regard to mortality (P value=0.43).

Considering the five included studies a total of 1367 patients were analyzed. The cumulative all-cause mortality was 26.5% (184/692) in the noninvasive group over the duration of the trials. Performing an invasive versus noninvasive intervention analysis no evidence of mortality reduction was observed too (relative risk 0.93; 95% confidence interval 0.78 to 1.11, figure 2). Test for heterogeneity among studies was not significant (P value=0.32).

Two studies compared invasive versus noninvasive intervention both using quantitative culture (Sanchez Nieto 1998, Ruiz 2000) yielding a total of 127 patients. The combined effect of this trials did not show alteration in mortality (relative risk 1.08; 95% confidence interval 0.70 to 1.66).

### Changing antibiotics

Considering this outcome we had difficulty pooling the results because Fagon 2000 reported antibiotic free-days instead of the percentage or absolute value of antibiotic change. Antibiotic free-days mean the number of days without antibiotic at 28-day after the randomization, considering how many days the patient is alive and not receiving antibiotic. In the invasive quantitative arm there were  $11.5 \pm 9$  antibiotic free-days versus  $7.5 \pm 7.6$  ( $p < 0.001$ ) in the noninvasive qualitative arm. However, the pool data of the other two trials (CCCTG 2006, Solé Violán 2000) did not show significant influence in antibiotic change (relative risk 1.03; 95% confidence interval 0.94 to 1.12; Figure 3). There was significant heterogeneity among the studies (P value=0.02).

Similar results were found with the summary data of four studies that gave this information (the two previous plus Ruiz 2000 and Sanchez-Nieto1998) considering invasive versus noninvasive intervention (1.06; 95% confidence interval 0.97 to 1.16, Figure 5). Test for detection of heterogeneity was significant (P value= 0.01).

The other secondary outcomes - days on mechanical ventilation and length of ICU stay – did not show significant differences between the interventions arms in the primary studies included. However these variables were shorter in the CCCTG 2006 study than in the

other studies (average 8.8 versus 20.5 days on MV and 12.2 versus 24.2 days length in ICU stay) (Table 2).

See tables 1, 2 and 3 for details on qualitative analysis of the individual studies, including severity of the patients, initial antibiotic management, previous antibiotic use, appropriateness of initial antibiotic choice and most common isolated pathogens.

## **Discussion**

The current management strategy for patients with suspected VAP recommends obtaining lower respiratory tract sample for quantitative or semi-quantitative cultures (ATS/IDSA 2005). Although, this systematic review and meta-analysis of the best available evidence did not show that quantitative cultures used to manage patients with VAP cause significant reduction in mortality (Figure1).

Focusing on the approach with invasive versus noninvasive intervention to obtain respiratory secretions regardless of the culture methodology used, we also found no influence in mortality (Figure 2). Even considering the best mortality rate of 18% (CCCTG 2006) among the studies, the pool sample of the included trials gave us a statistic power greater than 90% with a significant level of 0.1% to detect absolute mortality reduction of 9% (the same significant reduction observed on day 14 on the study by Fagon 2000, the unique study that has demonstrated improvement on mortality). However, to confirm the small risk reduction of 7% suggested by this meta-analysis estimation it would be necessary more than 12.000 patients in each arm to achieve a statistical power of 80% and a significant level of 0.5%.



Only two studies compared invasive versus noninvasive intervention both using quantitative culture (Sanchez Nieto 1998, Ruiz 2000) and yielded a reduced number of 127 patients. Combining these trials no alteration in mortality was observed.

The main advantage advocated for quantitative cultures is that fewer patients would be treated with antibiotics because colonizing pathogens would be differentiated from infecting ones and potentially narrower spectrum of therapy could be used through causative pathogens identification (ATS/IDSA 2005). However, the pool data of the trials that compared invasive quantitative versus noninvasive qualitative strategy did not show significant modifications on antibiotic prescription (figure 3). The same results were observed when invasive versus non-invasive methods were analyzed (figure 4). An important issue to be pointed out in the three studies where a small number of patients were included (Solé Violán 2000, Ruiz 2000, Sanchez Nieto 1998) is the fact that antibiotics were continued in patients with negative cultures. The other two studies (Fagon 2000, CCCTG 2006) with a large number of patients allowed in its design to discontinue therapy when the culture results were negative but antimicrobial therapy would be continued based on clinical judgment. In the study made by Fagon 2000 was not clearly informed the outcomes of those patients who had their antibiotics stopped and in the Canadian trial (CCCTG 2006) a significant discontinuation or modification of antibiotics were done in the invasive quantitative arm only for those patients with low or moderate pretest likelihood of pneumonia. The studies by Fagon 2000, Solé Violán 2000 and Sanchez Nieto 1998 showed more significant antibiotic changes in the invasive group without mortality reduction. Adding the rate of antibiotic changes instead of antibiotic free-days to the pooling data obtained from one of the largest studies (Fagon 2000) we

would probably find significant antibiotic changes guided by quantitative cultures. However, the Canadian trial which included the larger number of patients showed high antibiotic changes without difference between the arms. It could be partially explained because research personnel monitored all patients and reminded the clinical team to review culture results and adjust antimicrobial therapy if necessary as soon as they were available. This proceeding could result in more rational antibiotic use and should be considered in future studies.

The lower mortality (around 20%) in the studies by CCCTG 2006 and Solé Violán 2000 probably reflects the higher rates of initial appropriate antibiotic therapy (Luna 1997, Iregui 2002, Alvarez-Lerma 1996). However, the study by Fagon 2000 with similar rates of initial antibiotic appropriateness had greater mortality (Table 2 and 3).

The empirical antimicrobial therapy based on the results of direct microscopic examination of respiratory secretions (Fagon 2000) or an empirical broad spectrum antibiotic therapy (CCCTG 2006) guided the initial appropriated treatment choices in a high percentage of cases, above 90%. However, using a strategy similar to Fagon 2000, Ruiz 2000 found only 73% of initial antibiotic appropriateness. Maybe this difference in mortality could reflect the variability of multidrug resistant pathogens (Table 3).

The strategy for initial antimicrobial therapy based on local patterns of microorganisms prevalence and antibiotic susceptibility have been used to elaborate empirical schemes with higher appropriateness rate to treat patients with VAP. Furthermore, it could be improved avoiding antibiotics that patients have recently received (ATS/IDSA 2005). The information about microorganisms and its antibiotic sensitivities, that must be frequently updated, have been suggested to increase the likelihood that empirical

antibiotic therapy will be appropriate (Ibrahim 2001, Gruson 2000). Based on that seems reasonable that the knowledge of local patterns of microorganisms would be more important than the methods to obtain and cultivate respiratory secretions to reach the reduction of morbidity and mortality of patients with VAP. Well designed randomized prospective trials would better answer these questions.

Days on mechanical ventilation and length of ICU stay, considered the secondary outcomes for this systematic review and meta-analysis, were the same between groups in different studies (Table 2). These outcomes were smaller in the CCCTG 2006 study and this finding should not be attributed to initial antibiotic choice (Dupont 2001) since other studies (Fagon 2000, Solé-Violán 2000) had the same rate of antibiotic appropriateness. A possible explanation for patients had fewer days on mechanical ventilation and ICU staying in that study could be the described efforts to standardize key aspects of the protocol like adjustment of antibiotic therapy and discontinuation of mechanical ventilation. These aspects deserve more attention in future trials.

### **Reviewers' conclusions**

Implications for practice: there is no evidence the use of quantitative over qualitative cultures of respiratory secretions to manage patients with VAP results in mortality reduction or antibiotic change. The same was observed when comparing invasive versus non invasive strategies.

Implications for research: additional long-term studies should consider evaluate the best strategy to guide empirical appropriate antibiotic therapy based on local bacteriologic patterns that probably would reflect in mortality reduction.

## Tables

Table 1. Characteristics of the included studies

<i>Study Year</i>	<i>Sample Size</i>	<i>Interventions</i>	<i>APACHE Score</i>	<i>Initial Antibiotic Prescribing</i>
CCCTG 2006	739	Invasive quantitative vs noninvasive qualitative	20.1 ± 6.4 19.8 ± 6.2	For both arms: Patients randomly assigned to receive either meropenem and ciprofloxacin or meropenem alone
Fagon 2000	413	Invasive quantitative vs noninvasive qualitative	44 ± 15 <sup>a</sup> 42 ± 14 <sup>a</sup>	Results of direct microscopic examination  Results of direct microscopic examination and according to ATS guideline 1995 <sup>b</sup>
Ruiz 2000	76	Invasive quantitative vs noninvasive quantitative	20 ± 6 19 ± 6	For both arms: According to ATS guideline 1995 <sup>b</sup> Adjustment were made in the invasive quantitative group according to ICO <sup>c</sup> available at the first day of investigation
Solé-Violán 2000	88	Invasive quantitative vs noninvasive qualitative	15.8 ± 0.9 15 ± 0.9	For both arms; Early-onset VAP/without risk factor: cefotaxime or ceftriaxone  Late-onset VAP/previous use of antibiotic: aminoglycoside + ceftazidime, or piperacillin, or imipenem. Vancomycin if head trauma, coma or renal failure
Sanchez-Nieto 1998	51	Invasive quantitative vs noninvasive quantitative	15 ± 5 18 ± 5	For both arms: According to the attending physician

<sup>a</sup>Fagon 2000 reported Severe Acute Physiology Score II (SAPS II) rather than APACHE II

<sup>b</sup>American Thoracic Society Guideline (Am J Respir Critic Care Med: 1995; 153: 1711-25)

<sup>c</sup>Intracellular organisms counts in direct examination of bronchoalveolar lavage samples

Table 2. Main outcomes of the included studies

<i>Study Year</i>	<i>Arms</i>	<i>Mortality</i>	<i>Antibiotic change</i>	<i>Duration on MV<sup>a</sup></i>	<i>ICU stay<sup>a</sup></i>
CCCTG 2006	Invasive quantitative	69/365 (18.9%)	271/365 (74.2%)	8.9 (7.4-10.7) <sup>b</sup>	12.3 (10.9-13.8) <sup>b</sup>
	vs noninvasive qualitative	69/374 (18.4%)	279/374 (74.6%)	8.8 (7.0-10.7) <sup>b</sup>	12.2 (10.9-14.2) <sup>b</sup>
Fagon 2000	Invasive quantitative	63/204 (30.9%)	NR <sup>c</sup>	NR <sup>c</sup>	26,7 ± 23,9
	vs noninvasive qualitative	81/209 (38.8%)			25,1 ± 28,5
Ruiz 2000	Invasive quantitative	14/37 (38%)	10/37 (28%)	19 ± 15	21 ± 15
	vs noninvasive quantitative	18/39 (46%)	7/39 (18%)	20 ± 24	21 ± 18
Solé-Violán 2000	Invasive quantitative	10/45 (22.2%)	15/45 (33.3%)	19.9 ± 2.8	23.6 ± 3.1
	vs noninvasive qualitative	9/43 (20.9%)	5/43 (11.6%)	19.2 ± 3.0	22.4 ± 3.1
Sanchez-Nieto 1998	Invasive quantitative	11/24 (46%)	10/24 (42%)	23 ± 12	28 ± 17
	vs noninvasive quantitative	7/27 (26%)	4/27 (15%)	20 ± 17	26 ± 18

ICU: Intensive care unit; MV: Mechanical ventilation; NR: not reported

<sup>a</sup>Unless otherwise indicated, data are presented as mean ± standard deviation (SD)

<sup>b</sup>Days (95% Confidence Interval)

<sup>c</sup>Fagon 2000 reported antibiotic free days and MV free days. Antibiotic free-days mean the number of days without antibiotic at 28 day after the randomization, considering how many days the patient is alive and not receiving antibiotic. The same method was used to calculate the MV free-days. In the invasive quantitative arm there were 11.5 ± 9 antibiotic free days versus 7.5 ± 7.6 (p<0.001) in the noninvasive qualitative arm, and 7.8 ± 9.8 MV free days versus 7 ± 9.4 (p>0.2) in the noninvasive qualitative arm.

Table 3. Comparison of antibiotic use and most common pathogens isolated

<i>Study Year</i>	<i>Arms</i>	<i>Previous Antibiotic Use</i>	<i>Appropriateness of Initial Antibiotic Choice</i>	<i>Most Common Pathogens</i>
CCCTG 2006	Invasive quantitative	227/365 (62.2%)	341/365 (93.4%)	S aureus (28.6% - 1.6% MRSA) H influenzae (25%)
	vs Noninvasive qualitative	241/374 (64.4%)	353/374 (94.3%)	S aureus (18.3%- 1.9% MRSA) H influenzae (12%)
Fagon 2000	Invasive quantitative	105/204 (51.5%)	203/204 (99%) <sup>a</sup>	Pseudomonas sp (22%) S aureus (16.5% - MRSA - NR)
	vs Noninvasive qualitative	103/109 (49.3%)	185/209 (88.5%) <sup>a</sup>	Pseudomonas sp (18%) S aureus (13% - MRSA- NR)
Ruiz 2000	Invasive quantitative	26/33 (70%)	27/37 (73%)	Pseudomonas sp (33%) S aureus (26.6% - 20% MRSA)
	vs Noninvasive quantitative	33/39 (87%)	31/39 (79.4%)	Pseudomonas sp (46%) S aureus (14% - 7% MRSA)
Solé-Violán 2000	Invasive quantitative	16/45 (35.5%)	42/45 (93.3%) <sup>b</sup>	S aureus (24.5% - 3% MRSA) H influenzae (19.6%)
	vs Noninvasive qualitative	19/43 (44.1%)	42/43 (97.6%) <sup>b</sup>	S aureus (37% - 4% MRSA) H influenzae (21.7%)
Sanchez-Nieto 1998	Invasive quantitative	20/24 (83%)	14/24 (58.3%) <sup>a</sup>	Pseudomonas sp (52%) Acinetobacter sp (24%)
	vs Noninvasive quantitative	19/27 (70%)	23/27 (85.1%) <sup>a</sup>	Acinetobacter sp (28%) S pneumoniae (18%) H influenzae (18%)

MRSA: Methicillin-resistant S aureus; NR: not reported

<sup>a</sup> Statistically significant, p value < 0.05

<sup>b</sup> If considered isolated organism treated with only one effective antibiotic (inadequacy) as inappropriate there are more two germs in the invasive quantitative group and one in the noninvasive qualitative group, totalizing 40/45 (88.8%) and 41/43 (95.3%), respectively, of appropriateness

## **References**

### **Alvarez-Lerma 1996**

Alvarez-Lerma F. ICU-acquired Pneumonia Study Group. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. *Intensive Care Medicine* 1996; 22: 387-394.

### **ATS/IDSA 2005**

American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005; 171: 388-416.

### **Cai 2001**

Cai S, Zhang J, Qian G, et al. Impact of quantitative and qualitative pathogen culture on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory diseases* 2001; 24: 494-497.

### **CCCTG 2006**

The Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *New England Journal Medicine* 2006; 355(25):2619-30.

### **Chastre 2002**

Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002; 165: 867-903.

### **Dupont 2001**

Dupont H, Mentec H, Sollet JP, Bleichner G. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Medicine* 2001; 27: 355-62

**Eggimann 2003**

Eggimann P, Hugonnet S, Sax H, Touveneau S, Chevrolet JC, Pittet D. Ventilator-associated pneumonia: caveats for benchmarking. *Intensive Care Medicine* 2003; 29: 2086-9.

**Fagon 2000**

Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stephan F et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 2000; 132: 621-30.

**Grossman 2000**

Grossman RF, Fein A. Evidence-based assessment of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia: executive summary. *Chest* 2000; 117 (4 Suppl 2):177-81.

**Higgins 2005**

Higgins JPT, Green S, editors. Highly sensitive search strategies for identifying reports of randomized controlled trials in MEDLINE. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 4.2.5 [updated May 2005]; APPENDIX 5b. In: *The Cochrane Library*, Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2005.

**Ibrahim 2001**

Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Critical Care Medicine* 2001; 29: 1109-15.

**Ioanas 2001**

Ioanas M, Ferrer, R, Angrill J, Ferrer M, Torres A. Microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *European Respiratory Journal* 2001; 17: 791-801.



**Iregui 2002**

Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef M. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122: 262-268.

**Luna 1997**

Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardy C, Matera J, Jolly EC. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 111: 676-685.

**Porzecanski 2006**

Porzecanski I, Bowton DL. Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006; 130:597-604.

**Ruiz 2000**

Ruiz M, Torres A, Ewig S, Marcos MA, Alcon A, Lledo R, et al. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000; 162: 119-25.

**Safdar 2005**

Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Critical Care Medicine* 2005; 33: 2184-93.

**Sanchez-Nieto 1998**

Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, El-Ebiary M, Carrillo A, Ruiz J et al. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998; 157: 371-6.

### Shorr 2005

Shorr AF, Sherner JH, Jackson WL, Kollef MH. Invasive approaches to the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Critical Care Medicine* 2005; 33: 46-53.

### Solé Violán 2000

Solé Violán J, Fernandez JA, Benitez AB, Cardenosa Cendrero JA, Rodriguez de Castro F. Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Critical Care medicine* 2000; 28: 2737-41.

### Torres 2004

Torres A, Ewig S. Diagnosing ventilator-associated pneumonia. *New England Journal of Medicine* 2004; 350: 433-5.

## Graphs

Figure 1.

(random effects model: relative risk 0.90; 95% confidence interval 0.74 to 1.09)

Review: Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia  
Comparison: 01 Quantitative vs Qualitative culture  
Outcome: 01 Mortality

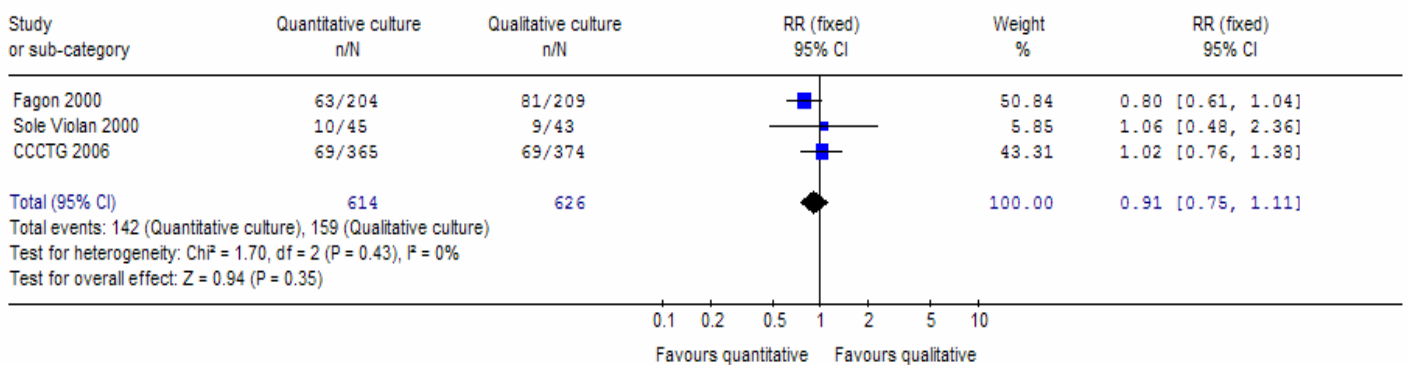


Figure 2

(random effects model: relative risk 0.93; 95% confidence interval 0.76 to 1.15)

Review: Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia  
 Comparison: 02 Invasive vs Noninvasive method  
 Outcome: 01 Mortality

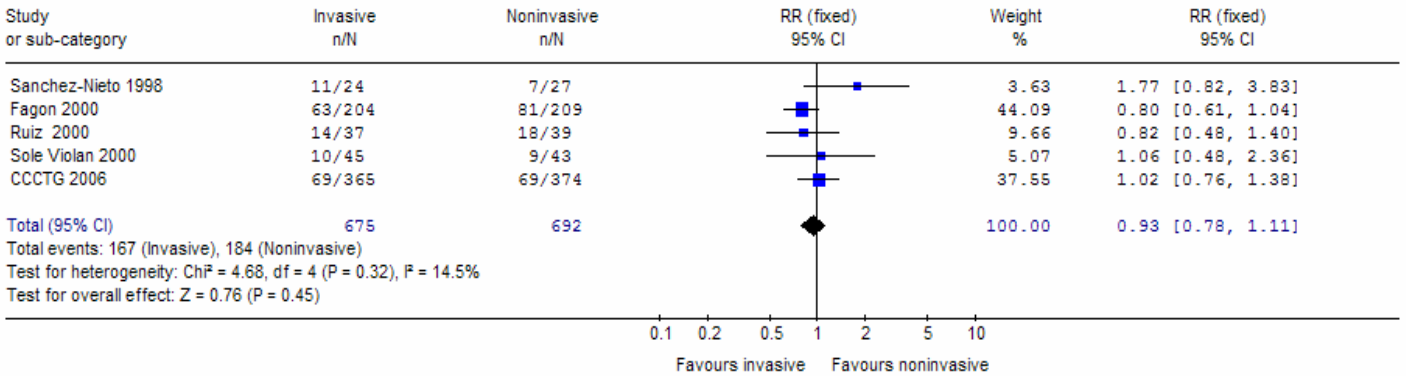


Figure 3

(fixed effects model: relative risk 1.03; 95% confidence interval 0.94 to 1.12)

Review: Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia  
 Comparison: 01 Quantitative vs Qualitative culture  
 Outcome: 02 Antibiotic change

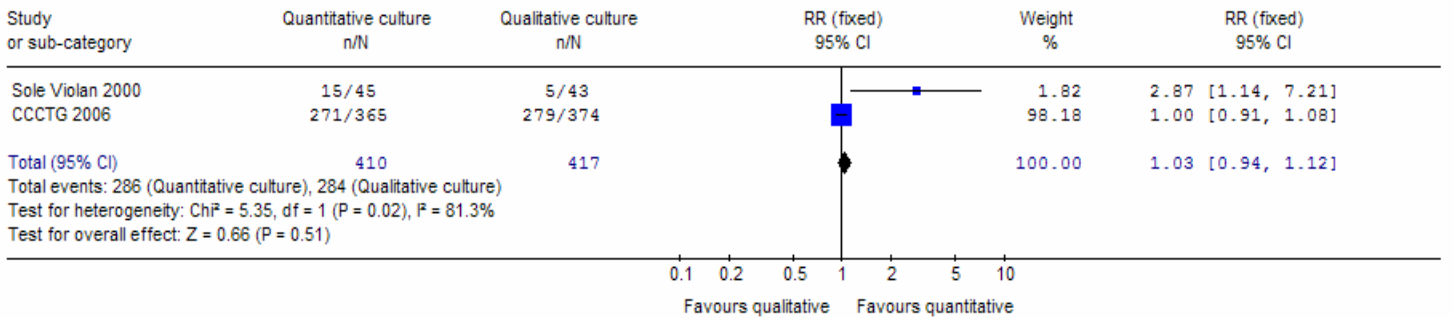
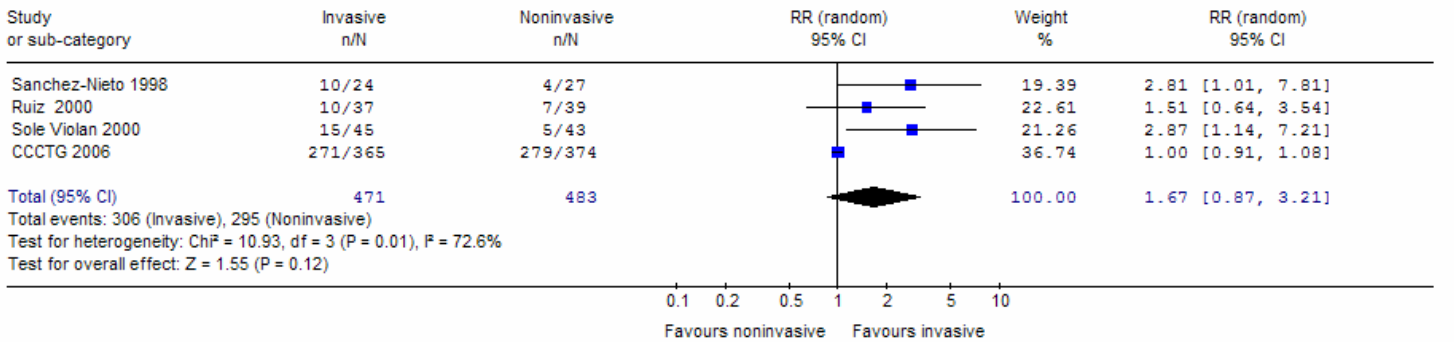


Figure 4

(fixed effects model: relative risk 1.06; 95% confidence interval 0.97 to 1.16)

Review: Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia  
 Comparison: 02 Invasive vs Noninvasive method  
 Outcome: 02 Antibiotic change



**Key words**

Ventilator Associated Pneumonia; Diagnosis; Mortality; Randomized Controlled Trials.

## 7. APENDICE I: INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO DE ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS

### QUANTITATIVE VS QUALITATIVE CULTURES OF RESPIRATORY SECRETIONS FOR CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA

#### Study Eligibility Form

Paper Number: \_\_\_\_\_ First Author \_\_\_\_\_ Year of publication: \_\_\_\_\_

##### Type of study

Q1: Is the study described as randomized?

(another form: prospective cohort trials)

Yes	Unclear	No
↓	↓	↓
Go to the next question		<b>Exclude</b>

##### Participants in the study

Q2: Did the participants have clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia (PAV)?

Yes	Unclear	No
↓	↓	↓
Go to the next question	<b>Exclude</b>	

##### Type of interventions

Q3: Did the study use the qualitative or quantitative method?

Yes	Unclear	No
↓	↓	↓
Go to the next question	<b>Exclude</b>	

Q5: Did the study use another type of diagnostic method?

Yes	Unclear	No
↓	↓	↓
Go to the next question	<b>Exclude</b>	

**Type of outcomes**

Q6: Did the study report mortality as an outcome?

Yes

Unclear

No



Go to the  
next question

***Exclude***

**Final decision** ( ) **Include** ( ) **Unclear** ( ) **Exclude**

## 8. APENDICE II. INSTRUMENTO DE EXTRAÇÃO DOS DADOS

### Data Extraction Form – Quantitative culture in VAP Review

#### ADMINISTRATION DETAILS

\*Paper Number: \_\_\_\_\_ Extractor Initials: \_\_\_\_\_

\*First Author \_\_\_\_\_

\*Year of publication: \_\_\_\_\_

(\* Combine these to give a unique name to the paper): \_\_\_\_\_

Number of trials included in this paper: \_\_\_\_\_

(if more than one, complete separated extraction forms for each, and add letters A, B, C etc to the paper name)

Paper numbers of other trials with which this may link: \_\_\_\_\_

(if other papers report further results of this trial, incorporate them onto this form, and note what has been done here).

#### DETAILS OF COMPARISONS EVALUATED IN THIS TRIAL

Invasive \_\_\_\_\_ vs. Non-invasive \_\_\_\_\_

Other notes on comparison: \_\_\_\_\_

Criteria for de diagnosis of VAP:

( ) new or progressive radiographic infiltrate

( ) new fever

( ) leukocytosis ou leucopenia

( ) purulent sputum

( ) decline in oxygenation

DETAILS OF THE PARTICIPANTS Write “Not Stated” and “Not Appropriated” as necessary

Characteristics of the participants

Age (mean): \_\_\_\_\_

Gender (% male): \_\_\_\_\_

Ethnicity: \_\_\_\_\_

Medical ( ) surgery ( ) patients

Are all these characteristics roughly balanced between the groups?

Yes     Unclear     No

**DETAILS OF THE INTERVENTIONS:**

Intervention focus \_\_\_\_\_

Quantitative threshold (if applicable):

LBA \_\_\_\_\_

PSB \_\_\_\_\_

ETA \_\_\_\_\_

Mini-BAL \_\_\_\_\_

Please enter the intervention given to each group, and fill in the details as appropriate.

	Group Name	Number of participants
Group 1	INVASIVE QUANTITATIVE	
Group 2	NON INVASIVE QUANTITATIVE	
Group 3	INVASIVE QUALITATIVE	
Group 4	NON INVASIVE QUALITATIVE	

**BASAL CHARACTERISTICS**

	APACHE II Score
Group 1	
Group 2	
Group 3	
Group 4	

	Duration of mechanical ventilation before the diagnosis of VAP
Group 1	
Group 2	
Group 3	
Group 4	

	Previous use of antibiotic
Group 1	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> change in the last 48 hrs <input type="checkbox"/> change > 48hrs
Group 2	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> change in the last 48 hrs <input type="checkbox"/> change > 48hrs
Group 3	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> change in the last 48 hrs <input type="checkbox"/> change > 48hrs
Group 4	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> change in the last 48 hrs <input type="checkbox"/> change > 48hrs

**OUTCOMES**

Maximum duration of surveillance \_\_\_\_\_

Results: outcomes from all causes (absolute number of events/total of participants in the group)



	Mortality at 28 day
Group 1	/
Group 2	/
Group 3	/
Group 4	/

Data extracted from which Text, Table or Figure? \_\_\_\_\_

Expert Statistical attention needed? \_\_\_\_\_

Notes: \_\_\_\_\_

	Antibiotic change (Yes or No)
Group 1	/
Group 2	/
Group 3	/
Group 4	/

Data extracted from which Text, Table or Figure? \_\_\_\_\_

Expert Statistical attention needed? \_\_\_\_\_

Notes: \_\_\_\_\_

	ICU stay (days)
Group 1	/
Group 2	/
Group 3	/
Group 4	/

Data extracted from which Text, Table or Figure? \_\_\_\_\_

Expert Statistical attention needed? \_\_\_\_\_

Notes: \_\_\_\_\_

	Duration of Mechanical Ventilation (days)
Group 1	
Group 2	
Group 3	
Group 4	

Data extracted from which Text, Table or Figure ? \_\_\_\_\_

Expert Statistical attention needed ? \_\_\_\_\_

Notes: \_\_\_\_\_

	Appropriateness of Initial Antibiotic Choice (Yes or No)
Group 1	
Group 2	
Group 3	
Group 4	

Data extracted from which Text, Table or Figure ? \_\_\_\_\_

Expert Statistical attention needed ? \_\_\_\_\_

Notes: \_\_\_\_\_

	Agents identified (%)
Group 1	Pseudomonas sp ( ) Gram - enteric rods ( ) S aureus ( ) S pneumoniae ( ) other: ( )
Group 2	Pseudomonas sp ( ) Gram - enteric rods ( ) S aureus ( ) S pneumoniae ( ) other: ( )
Group 3	Pseudomonas sp ( ) Gram - enteric rods ( ) S aureus ( ) S pneumoniae ( ) other: ( )
Group 4	Pseudomonas sp ( ) Gram - enteric rods ( ) S aureus ( ) S pneumoniae ( ) other: ( )