

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

LUANA CANEVESE SELL

**PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA EM PACIENTES COM
COVID-19: CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS E CLÍNICAS.**

PORTO ALEGRE

2024

LUANA CANEVESE SELL

**Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica em Pacientes com COVID-19:
Características Microbiológicas e Clínicas.**

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

ORIENTADOR: Dr. Thiago Costa Lisboa

PORTO ALEGRE

2024

CIP - Catalogação na Publicação

Sell, Luana Canevese
Pneumonia associada à ventilação mecânica em
pacientes com COVID-19: características
microbiológicas e clínicas. / Luana Canevese Sell. --
2024.
55 f.
Orientador: Thiago Costa Lisboa.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre,
BR-RS, 2024.

1. Pneumonia associada à ventilação mecânica. 2.
PAVM. 3. Coronavírus. 4. COVID-19. 5. SARS-CoV-2. I.
Lisboa, Thiago Costa, orient. II. Título.

Dedico este trabalho aos meus pais, meu irmão e meu noivo, que sempre estiveram ao meu lado me incentivando a crescer.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador e grande colega, Dr. Thiago Costa Lisboa, pelo incentivo e auxílio prestados durante a realização deste trabalho, e, acima de tudo, pelos ensinamentos transmitidos durante esta jornada.

RESUMO

A pneumonia associada à ventilação mecânica representa a infecção nosocomial mais frequentemente adquirida na unidade de terapia intensiva, leva ao uso substancial de antibióticos e está associada com morbidade aumentada, ventilação prolongada, aumento dos custos e da mortalidade. Na Síndrome Respiratória Aguda Grave pelo Coronavírus 2, os pacientes frequentemente requerem ventilação mecânica invasiva por longos períodos e enfrentam um estado de imunossupressão relacionado à doença viral e seu tratamento. Esses fatores, são responsáveis por um alto risco de pneumonia associada à ventilação mecânica. Dada a importância do diagnóstico e tratamento precoce e adequado para o sucesso terapêutico, nosso estudo objetivou avaliar e descrever os patógenos relacionados ao desenvolvimento da pneumonia associada à ventilação mecânica no cenário do coronavírus, em comparação com pacientes sem doença viral. Secundariamente, objetivamos analisar características demográficas, clínicas, laboratoriais, radiológicas, desfechos e descrever as escolhas terapêuticas. Realizamos um estudo observacional, de coorte retrospectiva, monocêntrico. Analisamos uma amostra de conveniência, que incluiu registros do primeiro episódio de pneumonia associada à ventilação mecânica definida microbiologicamente, extraídos do banco de dados da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar no período de janeiro de 2020 a dezembro de 2021. A coleta de dados foi realizada por revisão de prontuários, os dados foram analisados e comparados grupos com e sem doença viral. Este estudo mostra que houve um número significativamente maior de episódios de pneumonia polimicrobiana nos pacientes com coronavírus (74% Covid vs. 54.5% Não Covid p 0,04). Não houve diferença quanto aos germes mais prevalentes entre os grupos, porém, pacientes sem coronavírus apresentaram mais episódios causados por *Haemophilus sp* (0.5% Covid vs. 9% Não Covid p 0,03). Os patógenos mais prevalentes em pacientes com coronavírus foram: *Klebsiella sp.* (24.5%), *Staphylococcus aureus* (23%), *Serratia marcescens* (20%) e *Acinetobacter baumannii* (19%). O estudo evidenciou alta prevalência de germes multirresistentes em ambos os grupos (50% Covid vs 45% Não Covid p 0,75). Os pacientes sem coronavírus apresentavam mais comorbidades. Os pacientes com doença viral apresentaram maior gravidade e hipoxemia no diagnóstico. Quanto ao perfil radiológico, verificou-se maior prevalência de consolidações bilaterais nos pacientes com coronavírus (75%, p <0,001), ao passo que, nos pacientes sem doença viral predominaram consolidações unilaterais (45% p <0,001) e maior ocorrência de derrame pleural (39% p <0,001). Os pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica e coronavírus tiveram maior mortalidade (68% Covid vs. 42% Não Covid, p 0,011) e menores taxas de alta hospitalar (21.5% Covid vs. 48% Não Covid, p 0,004). A presença de coronavírus foi um preditor independente de mortalidade. Concluímos que os pacientes com coronavírus podem apresentar mais episódios de pneumonia relacionada à ventilação mecânica polimicrobiana, e que há grande prevalência de germes multirresistentes em ambos os grupos, o que deve ser levado em consideração na formulação de protocolos de tratamento. Este estudo contribui no entendimento desta entidade no cenário da doença viral, evidenciando um padrão radiológico distinto, maior gravidade e piores desfechos, achados que podem auxiliar no diagnóstico e tratamento desta patologia.

Palavras-chave: Pneumonia associada à ventilação mecânica; Coronavírus; COVID-19; SARS-CoV-2;

ABSTRACT

Ventilator-associated pneumonia is the most frequently acquired nosocomial infection in the intensive care unit, leading to substantial antibiotic use and being associated with increased morbidity, prolonged ventilation, higher costs, and mortality. In Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, patients often require invasive mechanical ventilation for long periods and face a state of immunosuppression related to the viral disease and its treatment. These factors contribute to a high risk of ventilator-associated pneumonia. Given the importance of early and appropriate diagnosis and treatment for therapeutic success, our study aims to evaluate and describe the pathogens related to the development of ventilator-associated pneumonia in the setting of coronavirus, compared to patients without viral disease. Secondly, we objectively analyzed demographic, clinical, laboratory, radiological characteristics, stages, and therapeutic choices. We conducted an observational, retrospective, single-center cohort study. We analyzed a convenience sample, which included records of the first episode of microbiologically defined ventilator-associated pneumonia, extracted from the Hospital Infection Control Commission database from January 2020 to December 2021. Data collection was performed by review of medical records, the data were analyzed and compared to groups with and without viral disease. This study shows a significantly higher number of polymicrobial pneumonia episodes in coronavirus patients (74% Covid vs. 54.5% Non-Covid p 0.04). There was no difference in the most prevalent germs between the groups, however, non-coronavirus patients had more episodes caused by *Haemophilus sp.* (0.5% COVID vs. 9% non-COVID, p 0.03). The most prevalent pathogens in coronavirus patients were: *Klebsiella sp.* (24.5%), *Staphylococcus aureus* (23%), *Serratia marcescens* (20%) and *Acinetobacter baumannii* (19%). The study showed a high prevalence of multidrug-resistant germs in both groups (50% COVID vs. 45% non-COVID, p 0.75). Non-coronavirus patients had more comorbidities. Coronavirus patients had greater severity and hypoxemia at diagnosis. In terms of radiological profile, there was a higher prevalence of bilateral consolidations in coronavirus patients (75%, p < 0.001), while non-viral patients predominantly had unilateral consolidations (45%, p < 0.001) and a higher occurrence of pleural effusion (39%, p < 0.001). Patients with ventilator-associated pneumonia and coronavirus had higher mortality (68% COVID vs. 42% non-COVID, p 0.011) and lower hospital discharge rates (21.5% COVID vs. 48% non-COVID, p 0.004). The presence of coronavirus was an independent predictor of mortality. We conclude that patients with coronavirus may experience more episodes of polymicrobial ventilator-associated pneumonia and that there is a high prevalence of multidrug-resistant germs in both groups, which should be considered when formulating treatment protocols. This study contributes to the understanding of this entity in the context of viral disease, highlighting a distinct radiological pattern, greater severity, and detailed evolution, findings that may aid in the diagnosis and treatment of this condition.

Keywords: Ventilator-associated pneumonia; Coronavirus; COVID-19; SARS-CoV-2;

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

(Artigo) Figura 1- Índice de comorbidades de Charlson em pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica com e sem COVID-19.

(Artigo) Figura 2- Mediana do Índice de comorbidades de Charlson em pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica, conforme a presença de COVID-19.

(Artigo) Figura 3- Escore SAPS 3 na admissão na Unidade de Terapia Intensiva em pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica em pacientes com e sem COVID-19

(Artigo) Figura 4- Média do escore SAPS 3 em pacientes em pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica, conforme a presença de COVID-19.

(Artigo) Figura 5: Escore SOFA no diagnóstico de pneumonia associada à ventilação mecânica em pacientes com e sem COVID-19.

(Artigo) Figura 6: Mediana do escore SOFA no diagnóstico de pneumonia associada à ventilação mecânica em pacientes com e sem COVID-19.

(Artigo) Figura 7: Dias em VMI no dia do diagnóstico de pneumonia associada à ventilação mecânica em pacientes com e sem COVID-19.

(Artigo) Figura 8: Mediana de dias em VMI no diagnóstico de pneumonia associada à ventilação mecânica em pacientes com e sem COVID-19.

(Artigo) Figura 9: PaO₂/FiO₂ no dia do diagnóstico de pneumonia associada à ventilação mecânica em pacientes com e sem COVID-19.

(Artigo) Figura 10: Mediana da relação PaO₂/FiO₂ no diagnóstico de pneumonia associada à ventilação mecânica em pacientes com e sem COVID-19.

LISTA DE TABELAS

(Artigo) Tabela 1- Características demográficas, clínicas, laboratoriais e terapêuticas dos pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica.

(Artigo) Tabela 2- Características microbiológicas e tratamentos antimicrobianos dos pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica.

(Artigo) Tabela 3- Desfechos dos pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AVC- Acidente Vascular Cerebral
CCIH- Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CI- Cardiopatia Isquêmica
COVID-19- Doença Pelo Novo Coronavírus
DM- Diabetes mellitus
DP- Desvio Padrão
DPOC- Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DRC- Doença Renal Crônica
ECMO- Oxigenação por Membrana Extracorpórea
HAS- Hipertensão Arterial Sistêmica
HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HIV- Infecção pelo vírus da Imunodeficiência Humana
IIQ- Intervalo Interquartil
IC- Insuficiência Cardíaca
IMC- Índice de Massa Corpórea
IRA- Injúria Renal Aguda
KDIGO- Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MR- Multirresistente
MRSA- *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina
OR- Odds Ratio
PAV- Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica
PCR- Proteína C Reativa
ROC- Receiver Operating Characteristic Curve
SAPS3 - Escore 3 de Pontuação de Fisiologia Aguda Simplificada
SARS- CoV-2 - Síndrome Respiratória Aguda Grave pelo Coronavírus 2
SOFA- Avaliação Sequencial de Falha de Órgãos
UTI- Unidade de Terapia Intensiva
VMI- Ventilação Mecânica Invasiva

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	11
1.1 JUSTIFICATIVA	12
1.2 OBJETIVOS	13
1.2.1 Objetivo geral.....	13
1.2.2 Objetivos específicos.....	13
2. MÉTODOS	14
3. REVISÃO DA LITERATURA	17
4. REFERÊNCIAS	20
5. ARTIGO	25
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	53

1. INTRODUÇÃO

A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) é uma infecção nosocomial que acomete pacientes intubados e ventilados mecanicamente há mais de 48 horas (1). Representa a infecção nosocomial mais frequentemente adquirida na unidade de terapia intensiva (UTI) entre os pacientes em ventilação mecânica invasiva (VMI) (2). A PAV leva ao uso substancial de antibióticos e está associada com morbidade aumentada, VMI prolongada e taxas mais altas de mortalidade (2).

A síndrome respiratória aguda grave pelo Coronavírus 2 (SARS-CoV-2) foi responsável pela pandemia e doença respiratória aguda associada ao novo coronavírus (COVID-19). Os pulmões são os órgãos mais comumente envolvidos (3). Os pacientes com COVID-19 frequentemente requerem VMI prolongada, incluindo posição prona, sedação pesada e bloqueadores musculares por várias semanas. Além disso, há evidências claras de imunossupressão, incluindo linfopenia (4). Esses fatores, são responsáveis por um alto risco de infecções secundárias adquiridas em hospitais, principalmente a PAV (5). Há interações sinérgicas vírus-bacterianas e a taxa de mortalidade pode ser aumentada ainda mais quando há uma infecção viral respiratória aguda e uma infecção bacteriana simultaneamente, assim como, a morbidade e os custos na internação (3, 6).

O diagnóstico de PAV é difícil, com critérios diagnósticos pouco sensíveis e pouco específicos (1). Em pacientes críticos com COVID-19, este diagnóstico é ainda mais desafiador, devido à grande heterogeneidade de definições de diversas entidades e sobreposição de aspectos diagnósticos da PAV com a apresentação da pneumonia viral. Ainda não foi alcançado um consenso sobre estratégias de diagnóstico apropriadas, e a identificação de patógenos nas secreções das vias respiratórias permanece como o critério mais fidedigno para apoio no diagnóstico de PAV nestes pacientes (7).

A coinfeção bacteriana em pacientes internados na UTI também aumenta a probabilidade de superinfecções por bactérias nosocomiais resistentes a antibióticos (6). O tratamento da PAV em pacientes internados com COVID-19 deve ser iniciado o mais rápido possível, começando com antimicrobianos empíricos para tratar os patógenos mais prevalentes (3).

Dada a importância do diagnóstico e tratamento precoce e adequado da PAV para o sucesso terapêutico, nosso estudo objetivou o melhor conhecimento dos patógenos relacionados ao seu desenvolvimento no cenário do coronavírus, o que poderia contribuir para a seleção da terapia antimicrobiana empírica adequada. Secundariamente, objetivamos avaliar e comparar com pacientes sem doença viral, as características demográficas, clínicas, laboratoriais, radiológicas e desfechos, descrever as escolhas terapêuticas empíricas mais frequentes e necessidade de escalonamento ou descalonamento da terapia antimicrobiana. Estes dados podem contribuir para o entendimento das particularidades da PAV no cenário do COVID-19 e auxiliar na sua prevenção, identificação e controle.

1.1JUSTIFICATIVA

Já é bem estabelecido que a PAV tem papel importante na piora dos desfechos dos pacientes críticos e que representa um desafio diagnóstico na população com coronavírus.

Este estudo justifica-se pela necessidade de conhecimento dos patógenos relacionados ao desenvolvimento da PAV nos pacientes acometidos pelo COVID-19. Da mesma forma que é fundamental o melhor entendimento de suas características demográficas, clínicas, laboratoriais, radiológicas, desfechos e aspectos relacionados às escolhas terapêuticas nesta população. Estas informações poderão contribuir para a sua prevenção, diagnóstico e aumentar as chances de sucesso no seu tratamento.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Avaliar o perfil microbiológico da pneumonia associada à ventilação mecânica em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave causada pelo Novo Coronavírus internados no Centro de Terapia intensiva no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, e compará-los com pacientes sem COVID-19.

1.2.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos foram analisar as características demográficas, clínicas, laboratoriais, radiológicas e desfechos da PAV em pacientes com e sem COVID-19. Assim como, descrever as escolhas terapêuticas empíricas mais frequentes e necessidade de escalonamento ou descalonamento da terapia antimicrobiana .

2. MÉTODOS

Este é um estudo observacional, de coorte retrospectiva, monocêntrico, realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), integrante da rede de hospitais universitários do Ministério da Educação, vinculado à Universidade Federal do Rio Grande do Sul e localizado na cidade de Porto Alegre, no Brasil.

Foi analisada uma amostra de conveniência, que incluiu os registros dos episódios de PAV definidos microbiologicamente, identificados através do banco de dados da vigilância epidemiológica da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do HCPA, durante o período de janeiro de 2020 a dezembro de 2021.

Os registros epidemiológicos do CCIH consistiam no primeiro episódio de PAV de cada paciente. Os dados demográficos, clínicos, escores de gravidade, disfunção orgânica e dados relacionados ao manejo e tratamento destes pacientes, assim como, seus desfechos, foram recuperados por revisão de prontuários. Os dados microbiológicos e de uso de antimicrobianos também foram extraídos do prontuário, usando o sistema AGHUse. Posteriormente, os dados de PAV em pacientes com COVID-19 foram comparados com os de pacientes sem coronavírus.

Atualmente, seguimos as recomendações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o diagnóstico de PAV (8, 9), as quais foram usadas para inclusão dos pacientes nos registros do CCIH. Os critérios de PAV definida microbiologicamente conforme a ANVISA são (8):

1. Paciente em VMI por um período maior que dois dias de calendário (sendo que o D1 é o dia de início da VMI) e que na data da infecção o paciente estava em VMI ou o ventilador mecânico havia sido removido no dia anterior.

E

2. COM doença cardíaca ou pulmonar de base com DOIS ou mais exames de imagens seriados com um dos seguintes achados novo e persistente ou progressivo e persistente:
 - a. Infiltrado.
 - b. Opacificação.
 - c. Cavitação.

Pacientes SEM doença pulmonar ou cardíaca de base (exemplos: síndrome de desconforto respiratório agudo, displasia broncopulmonar, edema pulmonar ou doença pulmonar obstrutiva crônica) 01 (UMA) radiografia de tórax com as alterações descritas já é aceitável.

E

3. Pelo menos UM dos seguintes sinais e sintomas:

- a. Febre (temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$), sem outra causa associada.
- b. Leucopenia ($< 4000 \text{ cel/mm}^3$) ou leucocitose ($> 12000 \text{ cel/mm}^3$).
- c. Alteração do nível de consciência, sem outra causa aparente, em pacientes ≥ 70 anos.

E

4. Pelo menos UM dos seguintes sinais e sintomas:

- a. Surgimento de secreção purulenta, mudança das características da secreção, aumento da secreção respiratória ou aumento da necessidade de aspiração.
- b. Piora da troca gasosa (dessaturação, como por exemplo $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 240$) ou aumento da oferta de oxigênio ou aumento dos parâmetros ventilatórios.
- c. Ausculta com roncocal ou estertores.
- d. Início ou piora da tosse ou dispnéia ou taquipnéia.

E

5. Pelo menos UM dos resultados abaixo:

- a. Hemocultura positiva, sem outro foco de infecção.
- b. Cultura positiva do líquido pleural.
- c. Cultura quantitativa positiva de secreção pulmonar obtida por procedimento com mínimo potencial de contaminação (lavado broncoalveolar, escovado protegido e aspirado endotraqueal).
- d. Na bacterioscopia do lavado broncoalveolar, achado de $\geq 5\%$ de leucócitos e macrófagos contendo microrganismos (presença de bactérias intracelulares).
- e. Cultura positiva de tecido pulmonar.
- f. Exame histopatológico mostrando pelo menos uma das seguintes evidências de pneumonia: Formação de abscesso ou foco de consolidação com infiltrado de polimorfonucleares nos bronquíolos e alvéolos; Evidência de invasão de parênquima pulmonar por hifas ou pseudohifas.
- g. Vírus, Bordetella, Legionella, Chlamydophila ou Mycoplasma identificados a partir de cultura de secreção ou tecido pulmonar ou identificados por teste microbiológico realizado para fins de diagnóstico clínico ou tratamento.
- h. Aumento de 4 vezes nos valores de IgG na sorologia para patógeno (exemplo: influenza, Chlamydophila).
- i. Aumento de 4 vezes nos valores de IgG na sorologia para Legionella pneumophila sorogrupo I titulada $\geq 1:128$ na fase aguda e convalescença por imunofluorescência indireta.
- j. Detecção de antígeno de Legionella pneumophila sorogrupo I em urina.

E

6. Os sinais/sintomas e os exames de imagens e laboratoriais ocorreram no Período de Janela de Infecção (8).

Os critérios de inclusão em nosso estudo foram idade maior que 18 anos e diagnóstico de pneumonia associada à ventilação mecânica definida microbiologicamente conforme os critérios da ANVISA (8). Foi considerado apenas o primeiro episódio de PAV de cada paciente. O critério de exclusão foi a idade menor que 18 anos.

Os dados coletados incluíram: idade, sexo, data de internação hospitalar, data de internação na UTI, presença de infecção pelo COVID-19, comorbidades (diabete melitus [DM], hipertensão arterial sistêmica [HAS], cardiopatia isquêmica [CI], insuficiência cardíaca [IC], doença renal crônica [DRC], asma, doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC], drogadição, Infecção pelo vírus da Imunodeficiência Humana [HIV], pneumopatia, neoplasia sólida, neoplasia hematológica, tabagismo prévio ou atual, obesidade, cirrose hepática, acidente vascular cerebral [AVC], etilismo, gestação atual e outros), escore Charlson, escore de Pontuação de Fisiologia Aguda Simplificada (SAPS 3) na admissão na UTI, escore de Avaliação Sequencial de Falha de Órgãos (SOFA) no dia do diagnóstico de PAV, presença de sepse na admissão na UTI, presença de febre no diagnóstico, dia do diagnóstico de PAV, tempo em VMI até o diagnóstico, dia do início da VMI, data da extubação ou desmame, presença de hipoxemia, relação PO_2/FiO_2 (no dia diagnóstico de PAV, 3 dias antes e 3 dias após), necessidade de uso de Oxigenação por Membrana Extra Corpórea (ECMO), valores de Proteína C Reativa (PCR), presença de leucocitose, linfopenia ou neutropenia, presença de Injúria Renal Aguda (IRA) conforme os critérios das diretrizes Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), necessidade de vasopressor no diagnóstico, uso de

corticoesteroides no diagnóstico, características radiológicas (presença de infiltrado pulmonar bilateral ou unilateral, derrame pleural e/ou consolidações bilaterais ou unilaterais) (10).

Foram coletados dados microbiológicos referentes aos agentes causadores do primeiro episódio de PAV e ao seu perfil de sensibilidade. Foram registrados episódios de PAV polimicrobiana, assim como eventos ocasionados por bactérias multirresistentes (MR), consideradas como germes não suscetíveis a pelo menos um agente em três ou mais categorias antimicrobianas .

Quanto ao tratamento, foram registradas a frequência de tratamento empírico e as principais escolhas terapêuticas. Foi registrada a necessidade de escalonamento ou descalonamento da terapia antimicrobiana.

No que diz respeito aos desfechos, foram registrados os pacientes que evoluíram para óbito, os que receberam alta da UTI, os que tiveram alta hospitalar e os que foram transferidos (geralmente para um hospital de menor complexidade). Foi registrado também o tempo de internação hospitalar.

O tamanho da amostra foi calculado baseado em dados da literatura que mostravam uma OR (Odds Ratio) 2.4 comparando a incidência óbitos em pacientes com PAV COVID vs PAV não-COVID (mudança de 29% para 70% de mortalidade descrita na literatura), considerando um erro alfa 0,05, poder 80%, o tamanho amostral necessário foi de 194 pacientes (11, 12, 13, 14, 15, 16, 17).

As comparações de variáveis categóricas foram feitas com o teste exato de Fisher e qui-quadrado (com a correção de Yates quando indicado). As variáveis contínuas foram apresentadas na forma de média \pm desvio padrão (DP) ou de mediana com intervalo interquartil (IIQ) e comparadas com o teste t-Student ou o teste U de Mann-Whitney Rank-sum, conforme indicado.

As variáveis selecionadas nas análises univariadas ($p < 0,1$) e as consideradas clinicamente relevantes foram submetidas a análises multivariadas por regressão logística binária. Os resultados das análises uni- e multivariadas das regressões logísticas foram expressos em razões de chances e respectivos intervalos de confiança de 95%.

A avaliação da discriminação do modelo foi feita através do cálculo da área sobre a curva ROC (receiver operating characteristic curve) A calibração foi avaliada com o teste do goodness-of-fit de Hosmer-Lemeshow, AIC e BIC.

Em todas as análises, foram adotados como nível para significância estatística um valor de p menor que 0,05 bicaudado.

Os dados foram analisados utilizando o programa Jamovi 2.4.12 e R (v 3.5.1).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA. Os pesquisadores assinaram o Termo de Compromisso para Uso de Dados, comprometendo-se a preservar toda e qualquer informação confidencial que pudesse ser identificada no decorrer da realização do estudo. Por se tratar de um estudo observacional, não foi necessário um termo de consentimento por escrito.

3. REVISÃO DA LITERATURA

A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV), representa a infecção nosocomial mais frequentemente adquirida na unidade de terapia intensiva (UTI) entre os pacientes em ventilação mecânica invasiva (VMI) (2). Nestes pacientes, há uma redução da defesa proporcionada pelo aparelho mucociliar, pela tosse e aumento da chance de invasão da via aérea inferior por microrganismos habitantes da orofaringe, tubo traqueal e trato gastrointestinal (1). A PAV leva ao uso substancial de antibióticos e está associada à morbidade aumentada, VMI prolongada e aumento nas taxas de mortalidade (2).

A Síndrome Respiratória Aguda Grave pelo Coronavírus 2 (SARS-CoV-2) foi responsável pela pandemia e doença respiratória aguda associada ao novo coronavírus (COVID-19). Os pacientes com COVID-19 frequentemente requerem VMI prolongada, incluindo posição prona, sedação pesada e bloqueadores musculares por várias semanas. Além disso, há evidências claras de imunossupressão prolongada, incluindo linfopenia, além do uso de medicamentos imunossupressores para o tratamento da doença viral (4). Esses fatores, são responsáveis por um alto risco de infecções secundárias adquiridas em hospitais, principalmente a PAV (5). Há interações sinérgicas vírus-bacterianas e a taxa de mortalidade pode ser aumentada ainda mais quando há uma infecção viral respiratória aguda e uma infecção bacteriana simultaneamente (6).

O vírus infecta a maioria das células ciliadas dos alvéolos que param de realizar sua atividade normal de desobstrução das vias aéreas (3). A SARS-CoV-2 também pode causar desregulação imunológica devido ao aumento da produção e circulação de citocinas, levando ao aumento da atividade inflamatória e defeitos na função linfóide (18, 19).

O diagnóstico de PAV é difícil, com critérios diagnósticos pouco sensíveis e pouco específicos (1). A PAV é normalmente identificada à beira do leito combinando achados de imagem, clínicos e laboratoriais (20). Os três principais componentes para a detecção da PAV, conforme a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) são: radiografia de tórax, sinais e sintomas e exames laboratoriais (8). Os critérios epidemiológicos de pneumonia relacionada à assistência à saúde em pacientes com ventilação mecânica, classificam os episódios em PAV em: PAV Definida Clinicamente e PAV Definida Microbiologicamente. As culturas são usadas para confirmação microbiológica e podem ser influenciadas pelo uso de antimicrobianos e pelo método de coleta (1,9).

O diagnóstico de PAV, em pacientes críticos com COVID-19, é ainda mais desafiador devido à grande heterogeneidade de definições de diversas entidades e sobreposição de aspectos diagnósticos da PAV e a apresentação da própria pneumonia viral. Ainda não foi alcançado um consenso sobre estratégias de diagnóstico mais apropriadas. A identificação de patógenos nas secreções das vias respiratórias permanece como o critério mais fidedigno para apoio no diagnóstico de PAV em pacientes com COVID-19 (7).

Já é bem estabelecido que a infecção respiratória viral pode ser complicada por co-infecções bacterianas e fúngicas (21). A maioria das mortes da pandemia de influenza de 1918 não foram causadas pelo vírus influenza sozinho, mas por subsequente pneumonia bacteriana, particularmente causada por *Streptococcus pneumoniae* (22). Infecções bacterianas secundárias também foram relatadas na pandemia de gripe suína de 2009, na síndrome respiratória aguda grave de 2002 e durante a síndrome respiratória do Oriente Médio de 2012 (23, 24, 25).

A incidência da PAV varia conforme o hospital e populações avaliadas, bem como com os critérios utilizados para defini-la (1). Conforme a literatura, pacientes com COVID-19 podem ter maior risco de desenvolver PAV do que pacientes sem COVID-19 e um em cada

dois pacientes com COVID-19 pode desenvolver PAV durante a internação na UTI (11). DeVoe Et al., relatou em seu estudo que as taxas de PAV foram quase 10 vezes maiores em pacientes com COVID-19 do que em pacientes internados sem SARS-CoV-2 ou influenza positivos (26). Segundo diversos estudos, a incidência de PAV em pacientes com o novo coronavírus oscilou de 36% a 85% (11, 12, 13, 14, 15, 16, 17).

Em pacientes com COVID-19, o sexo masculino foi associado a um maior risco de desenvolver PAV (15, 16, 27, 28, 29). As comorbidades mais prevalentes nestes pacientes em um estudo multicêntrico foram: hipertensão, obesidade e diabetes (30). Há uma forte correlação entre a admissão na UTI em pacientes com coronavírus e o índice de massa corpórea (IMC), independente de outros fatores de risco (metabólicos). Da mesma maneira, a gravidade da doença viral aumenta significativamente com o IMC (31, 32).

Conforme dados da literatura, o primeiro episódio de PAV em pacientes com coronavírus geralmente foi detectado entre o 8º e o 12º dia de ventilação invasiva (33).

No cenário de acometimento pulmonar viral, a PAV tem o potencial de piora do quadro clínico, aumento de mortalidade e dos custos na internação (3). A coinfeção bacteriana em pacientes internados na UTI aumenta a probabilidade de superinfecções por bactérias nosocomiais resistentes a antibióticos (6). A evolução clínica foi pior em pacientes com COVID-19 do que em pacientes sem COVID-19 que desenvolveram PAV. O tempo de internação e a duração da VMI também foram maiores nesses pacientes. A PAV em pacientes com coronavírus tem sido associada a choque, bacteremia e infecções polimicrobianas (16, 27, 34).

O tratamento de co-infecções em pacientes internados com COVID-19 deve ser iniciado o mais rápido possível, começando com antimicrobianos empíricos para tratar os patógenos mais prevalentes (3). Sabemos que há uma diferença dos patógenos causadores de PAV conforme o tempo de intubação e ventilação mecânica (1). Nos primeiros 4 dias de hospitalização, a PAV geralmente envolve a microbiota orofaríngea, enquanto que, após 5 dias de hospitalização, envolve germes multirresistentes (MR), mais relacionados à mortalidade na UTI (35). A ventilação mecânica por mais de 7 dias é um fator de risco independente para PAV causada por germes MR, neste caso, a taxa de mortalidade pode chegar a 60% (34, 36).

Os microrganismos responsáveis pela PAV podem variar dependendo de múltiplos fatores. Estes incluem: tempo de internação hospitalar e na UTI, tempo de ventilação mecânica, cepas bacterianas locais e exposição a antimicrobianos (33). Sharifipour Et al., demonstrou super infecções do trato respiratório inferior em pacientes com COVID-19, principalmente causadas por *Acinetobacter baumannii* e *Staphylococcus aureus* resistentes aos antibióticos de espectro estendido comumente usados (6).

Em alguns estudos, os autores não relataram diferenças significativas na ecologia microbiológica da PAV entre pacientes com e sem COVID-19 (13, 37, 38). Alguns trabalhos relatam predomínio de enterobactérias (13, 27). Uma meta-análise demonstrou que as principais bactérias responsáveis pela PAV nos pacientes com coronavírus compreendiam principalmente as bactérias gram-negativas (*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter sp.* e *Escherichia coli*), juntamente com as bactérias gram-positivas (*Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecium*) (11). Outro estudo, identificou como germes mais prevalentes *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. Diferenças foram encontradas entre a microbiologia da América Latina e da Europa. Os patógenos mais frequentemente identificados na América Latina foram: *Klebsiella pneumoniae*, seguida por *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. Na Europa, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Citrobacter freundii* foram as bactérias

mais frequentemente identificadas. A prevalência de *Acinetobacter baumannii* foi particularmente maior na América Latina (30). Em outro estudo, os microrganismos isolados mais comuns foram *Acinetobacter sp.* e *Klebsiella sp.* e a maioria deles eram extensivamente resistentes aos medicamentos (17). A incidência média de *Aspergillus sp.* entre os estudos que relataram fungos foi de 6,4%, fato este, que pode estar subestimado devido às dificuldades diagnósticas e falta de rastreamento sistemático (38).

O início precoce da terapia apropriada está associado à redução da mortalidade em casos de PAV. Atrasos na administração de um tratamento eficaz são preditores independentes de mortalidade em doenças graves e estão envolvidos nas altas taxas de morte associadas a infecções resistentes. Além disso, o uso de agentes antimicrobianos de segunda e terceira linha, indicado pela presença de um patógeno MR, leva, em certos casos, a uma atividade antimicrobiana inferior e a propriedades farmacológicas menos favoráveis (34). Por tal razão, se torna essencial o conhecimento microbiológico dos episódios de PAV em cada cenário clínico.

A mortalidade da PAV em pacientes com COVID-19 em UTI variou de 29% a 70% em diversos estudos (11, 12, 13, 14, 15, 16, 17). Porém, a avaliação da mortalidade como desfecho em pacientes com PAV é controversa, principalmente devido à diferença entre mortalidade bruta e atribuível.

A PAV em pacientes com COVID-19 é frequente e apresenta algumas características particulares (16). O diagnóstico e tratamento correto e precoce da PAV são importantes para o sucesso terapêutico. O melhor conhecimento dos patógenos relacionados ao seu desenvolvimento neste cenário pode contribuir para a seleção da terapia antimicrobiana empírica adequada em cada instituição.

Por fim, a PAV está relacionada ao aumento da mortalidade, custos e tempo de internação, entender suas características no cenário do COVID-19 pode contribuir para sua prevenção, identificação e controle, aumentando as chances de sucesso no tratamento e minimizando os danos a estes pacientes.

4. REFERÊNCIAS:

- 1- KNOBEL, E. *Conduitas no Paciente Grave*. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2016.
- 2- Chastre J, Luyt CE. Does this patient have VAP? *Intensive Care Med*. 2016 Jul; 42(7):1159-63. doi: 10.1007/s00134-016-4239-1. Epub 2016 Feb 3.
- 3- World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. 2020.
[https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technicalguidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technicalguidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid2019)-and-the-virus-that-causes-it). Accessed Set 29, 2020.
- 4- Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, Wang Q, Miao H. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Mar 27;5(1):33. doi: 10.1038/s41392-020-0148-4.
- 5- François B, Laterre PF, Luyt CE, Chastre J. The challenge of ventilator-associated pneumonia diagnosis in COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020 Jun 5;24(1):289. doi: 10.1186/s13054-020-03013-2.
- 6- Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M, Khodadadi J, Fotouhi-Ardakani R, Koohpaei A, Doosti Z, Ej Golzari S. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis*. 2020 Sep 1;20(1):646. doi: 10.1186/s12879-020-05374-z.
- 7- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/DIRE3/ANVISA Nº 03 / 2023 Critérios Diagnósticos das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) de notificação nacional obrigatória para o ano de 2023 Brasília: Anvisa, 2023.
- 8- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2017.
- 9- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES Nº 03/2019 Critérios Diagnósticos das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2019.
- 10- Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179-84. doi: 10.1159/000339789. Epub 2012 Aug 7. PMID: 22890468.
- 11- Ippolito M, Misseri G, Catalisano G, Marino C, Ingoglia G, Alessi M, Consiglio E, Gregoretto C, Giarratano A, Cortegiani A. Ventilator-Associated Pneumonia in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2021 May 7;10(5):545. doi: 10.3390/antibiotics10050545.

12- Gamberini L, Tonetti T, Spadaro S, Zani G, Mazzoli CA, Capozzi C, Giampalma E, Bacchi Reggiani ML, Bertellini E, Castelli A, Cavalli I, Colombo D, Crimaldi F, Damiani F, Fogagnolo A, Fusari M, Gamberini E, Gordini G, Laici C, Lanza MC, Leo M, Marudi A, Nardi G, Ottaviani I, Papa R, Potalivo A, Russo E, Taddei S, Volta CA, Ranieri VM; ICU-RER COVID-19 Collaboration. Factors influencing liberation from mechanical ventilation in coronavirus disease 2019: multicenter observational study in fifteen Italian ICUs. *J Intensive Care*. 2020 Oct 15;8:80. doi: 10.1186/s40560-020-00499-4. Erratum in: *J Intensive Care*. 2020 Dec 17;8(1):96.

13- Rouzé A, Martin-Loeches I, Pova P, Makris D, Artigas A, Bouchereau M, Lambiotte F, Metzeldar M, Cuchet P, Boule Geronimi C, Labruyere M, Tamion F, Nyunga M, Luyt CE, Labreuche J, Pouly O, Bardin J, Saade A, Asfar P, Baudel JL, Beurton A, Garot D, Ioannidou I, Kreitmann L, Llitjos JF, Magira E, Mégarbane B, Meguerditchian D, Moglia E, Mekontso-Dessap A, Reignier J, Turpin M, Pierre A, Plantefeve G, Vinsonneau C, Floch PE, Weiss N, Ceccato A, Torres A, Duhamel A, Nseir S; coVAPid study Group. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. *Intensive Care Med*. 2021 Feb;47(2):188-198. doi: 10.1007/s00134-020-06323-9. Epub 2021 Jan 3. Erratum in: *Intensive Care Med*. 2022 Apr;48(4):514-515.

14- Luyt CE, Sahnoun T, Gautier M, Vidal P, Burrel S, Pineton de Chambrun M, Chommeloux J, Desnos C, Arzoine J, Nieszkowska A, Bréchet N, Schmidt M, Hekimian G, Boutolleau D, Robert J, Combes A, Chastre J. Ventilator-associated pneumonia in patients with SARS-CoV-2-associated acute respiratory distress syndrome requiring ECMO: a retrospective cohort study. *Ann Intensive Care*. 2020 Nov 23;10(1):158. doi: 10.1186/s13613-020-00775-4.

15- Razazi K, Arrestier R, Haudebourg AF, Benelli B, Carreaux G, Decousser JW, Fourati S, Woerther PL, Schlemmer F, Charles-Nelson A, Botterel F, de Prost N, Mekontso Dessap A. Risks of ventilator-associated pneumonia and invasive pulmonary aspergillosis in patients with viral acute respiratory distress syndrome related or not to Coronavirus 19 disease. *Crit Care*. 2020 Dec 18;24(1):699. doi: 10.1186/s13054-020-03417-0. Erratum in: *Crit Care*. 2021 Mar 22;25(1):118.

16- Rouyer M, Strazzulla A, Youbong T, Tarteret P, Pitsch A, de Pontfarcy A, Cassard B, Vignier N, Pourcine F, Jochmans S, Monchi M, Diamantis S. Ventilator-Associated Pneumonia in COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Aug 16;10(8):988. doi: 10.3390/antibiotics10080988.

17- Ferliçolak L, Sarıcaoğlu EM, Bilbay B, Altıntaş ND, Yörük F. Ventilator associated pneumonia in COVID-19 patients: A retrospective cohort study. *Tuberk Toraks*. 2023 Mar;71(1):41-47. doi: 10.5578/tt.20239906.

18- Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, Damoraki G, Gkavogianni T, Adami ME, Katsaounou P, Ntaganou M, Kyriakopoulou M, Dimopoulos G, Koutsodimitropoulos I, Velissaris D, Koufargyris P, Karageorgos A, Katrini K, Lekakis V, Lupse M, Kotsaki A, Renieris G, Theodoulou D, Panou

V, Koukaki E, Koulouris N, Gogos C, Koutsoukou A. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe*. 2020 Jun 10;27(6):992-1000.e3. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.009. Epub 2020 Apr 21.

19- Zhou Z, Ren L, Zhang L, Zhong J, Xiao Y, Jia Z, Guo L, Yang J, Wang C, Jiang S, Yang D, Zhang G, Li H, Chen F, Xu Y, Chen M, Gao Z, Yang J, Dong J, Liu B, Zhang X, Wang W, He K, Jin Q, Li M, Wang J. Heightened Innate Immune Responses in the Respiratory Tract of COVID-19 Patients. *Cell Host Microbe*. 2020 Jun 10;27(6):883-890.e2. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.017. Epub 2020 May 4.

20- Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008 Jun;36(5):309-32. doi: 10.1016/j.ajic.2008.03.002. Erratum in: *Am J Infect Control*. 2008 Nov;36(9):655.

21- Yap FH, Gomersall CD, Fung KS, Ho PL, Ho OM, Lam PK, Lam DT, Lyon DJ, Joynt GM. Increase in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquisition rate and change in pathogen pattern associated with an outbreak of severe acute respiratory syndrome. *Clin Infect Dis*. 2004 Aug 15;39(4):511-6. doi: 10.1086/422641. Epub 2004 Aug 3.

22- Fattorini L, Creti R, Palma C, Pantosti A; Unit of Antibiotic Resistance and Special Pathogens; Unit of Antibiotic Resistance and Special Pathogens of the Department of Infectious Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Rome. Bacterial coinfections in COVID-19: an underestimated adversary. *Ann Ist Super Sanita*. 2020 Jul-Sep;56(3):359-364. doi: 10.4415/ANN_20_03_14.

23- Morris DE, Cleary DW, Clarke SC. Secondary Bacterial Infections Associated with Influenza Pandemics. *Front Microbiol*. 2017 Jun 23;8:1041. doi: 10.3389/fmicb.2017.01041. PMID: 28690590; PMCID: PMC5481322.

24- Wilder-Smith A, Green JA, Paton NI. Hospitalized patients with bacterial infections: a potential focus of SARS transmission during an outbreak. *Epidemiol Infect*. 2004 Jun;132(3):407-8. doi: 10.1017/s0950268803001869. PMID: 15188709; PMCID: PMC2870119.

25- Memish ZA, Perlman S, Van Kerkhove MD, Zumla A. Middle East respiratory syndrome. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1063-1077. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33221-0. Epub 2020 Mar 4.

26- DeVoe C, Segal MR, Wang L, Stanley K, Madera S, Fan J, Schouest J, Graham-Ojo R, Nichols A, Prasad PA, Ghale R, Love C, Abe-Jones Y, Kangelaris KN, Patterson SL, Yokoe DS, Langelier CR. Increased rates of secondary bacterial infections, including *Enterococcus* bacteremia, in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022 Oct;43(10):1416-1423. doi: 10.1017/ice.2021.391. Epub 2021 Sep 6.

27- Blonz G, Kouatchet A, Chudeau N, Pontis E, Lorber J, Lemeur A, Planche L, Lascarrou JB, Colin G. Epidemiology and microbiology of ventilator-associated pneumonia in

COVID-19 patients: a multicenter retrospective study in 188 patients in an un-inundated French region. *Crit Care*. 2021 Feb 18;25(1):72. doi: 10.1186/s13054-021-03493-w.

28- Dananché C, Vanhems P, Machut A, Aupée M, Bervas C, L'Hériteau F, Lepape A, Lucet JC, Stoeckel V, Timsit JF, Berger-Carbonne A, Savey A, Bénet T; Healthcare-Associated Infections (HAIs) Surveillance Network of ICUs (Réseau REA-Raisin). Trends of Incidence and Risk Factors of Ventilator-Associated Pneumonia in Elderly Patients Admitted to French ICUs Between 2007 and 2014. *Crit Care Med*. 2018 Jun;46(6):869-877. doi: 10.1097/CCM.0000000000003019.

29- Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, Kollef MH; VAP Outcomes Scientific Advisory Group. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest*. 2002 Dec;122(6):2115-21. doi: 10.1378/chest.122.6.2115.

30- Reyes LF, Rodriguez A, Fuentes YV, Duque S, García-Gallo E, Bastidas A, Serrano-Mayorga CC, Ibáñez-Prada ED, Moreno G, Ramirez-Valbuena PC, Ospina-Tascon G, Hernandez G, Silva E, Díaz AM, Jibaja M, Vera-Alarcon M, Díaz E, Bodí M, Solé-Violán J, Ferrer R, Albaya-Moreno A, Socias L, Figueroa W, Lozano-Villanueva JL, Varón-Vega F, Estella Á, Loza-Vazquez A, Jorge-García R, Sancho I, Shankar-Hari M, Martin-Loeches I; LIVEN-Covid-19; SEMICYUC Study Group. Risk factors for developing ventilator-associated lower respiratory tract infection in patients with severe COVID-19: a multinational, multicentre study, prospective, observational study. *Sci Rep*. 2023 Apr 21;13(1):6553. doi: 10.1038/s41598-023-32265-5.

31- de Leeuw AJM, Oude Luttikhuis MAM, Wellen AC, Müller C, Calkhoven CF. Obesity and its impact on COVID-19. *J Mol Med (Berl)*. 2021 Jul;99(7):899-915. doi: 10.1007/s00109-021-02072-4. Epub 2021 Apr 6.

32- van der Voort PHJ, Moser J, Zandstra DF, Muller Kobold AC, Knoester M, Calkhoven CF, Hamming I, van Meurs M. Leptin levels in SARS-CoV-2 infection related respiratory failure: A cross-sectional study and a pathophysiological framework on the role of fat tissue. *Heliyon*. 2020 Aug;6(8):e04696. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04696. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32844126;

33- Boyd S, Nseir S, Rodriguez A, Martin-Loeches I. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19 infection: a narrative review. *ERJ Open Res*. 2022 Jul 25;8(3):00046-2022. doi: 10.1183/23120541.00046-2022.

34- Alnimr A. Antimicrobial Resistance in Ventilator-Associated Pneumonia: Predictive Microbiology and Evidence-Based Therapy. *Infect Dis Ther*. 2023 Jun;12(6):1527-1552. doi: 10.1007/s40121-023-00820-2. Epub 2023 Jun 5.

35- Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J, El Solh AA, Ewig S, Fey PD, File TM Jr, Restrepo MI, Roberts JA, Waterer GW, Cruse P, Knight SL, Brozek JL. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice

Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep 1;63(5):e61-e111. doi: 10.1093/cid/ciw353. Epub 2016 Jul 14. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2017 May 1;64(9):1298. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2017 Oct 15;65(8):1435. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2017 Nov 29;65(12):2161.

36- Cubillos-Zapata C, Avendaño-Ortiz J, Hernandez-Jimenez E, Toledano V, Casas-Martin J, Varela-Serrano A, Torres M, Almendros I, Casitas R, Fernández-Navarro I, Garcia-Sanchez A, Aguirre LA, Farre R, López-Collazo E, García-Rio F. Hypoxia-induced PD-L1/PD-1 crosstalk impairs T-cell function in sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2017 Oct 19;50(4):1700833. doi: 10.1183/13993003.00833-2017.

37- Maes M, Higginson E, Pereira-Dias J, Curran MD, Parmar S, Khokhar F, Cuchet-Lourenço D, Lux J, Sharma-Hajela S, Ravenhill B, Hamed I, Heales L, Mahroof R, Soderholm A, Forrest S, Sridhar S, Brown NM, Baker S, Navapurkar V, Dougan G, Bartholdson Scott J, Conway Morris A. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19. *Crit Care*. 2021 Jan 11;25(1):25. doi: 10.1186/s13054-021-03460-5. Erratum in: *Crit Care*. 2021 Apr 6;25(1):130.

38- Velásquez-Garcia L, Mejia-Sanjuanelo A, Viasus D, Carratalà J. Causative Agents of Ventilator-Associated Pneumonia and Resistance to Antibiotics in COVID-19 Patients: A Systematic Review. *Biomedicines*. 2022 May 24;10(6):1226. doi: 10.3390/biomedicines10061226.