

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Instituto Nacional de Infectologia

Evandro Chagas

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS INFECCIOSAS

RICARDO TURON COSTA DA SILVA

**Incidência de ventriculite e pneumonia associada a ventilação
mecânica e desfecho neurológico em pacientes com hemorragia
subaracnóide aneurismática**

Rio de Janeiro

2022

RICARDO TURON COSTA DA SILVA

RICARDO TURON COSTA DA SILVA

Incidência de ventriculite e pneumonia associada a ventilação mecânica e desfecho neurológico em pacientes com hemorragia subaracnóide aneurismática

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, para obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Augusto Bozza

Coorientador: Dr. Cássia Righy Shinotsuka

Rio de Janeiro
2022

Turon Costa da Silva, Ricardo.

Incidência de ventriculite e pneumonia associada a ventilação mecânica e desfecho neurológico em pacientes com hemorragia subaracnóide aneurismática / Ricardo Turon Costa da Silva. - Rio de Janeiro, 2022.
35 f.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2022.

Orientadora: Fernando Bozza.

Co-orientadora: Cássia Righy Shinotsuka.

Bibliografia: Inclui Bibliografias.

1. Ventriculite. 2. Pneumonia. 3. Hemorragia subaracnoidea. I. Título.

RICARDO TURON COSTA DA SILVA

Incidência de ventriculite e pneumonia associada a ventilação mecânica e desfecho neurológico em pacientes com hemorragia subaracnóide aneurismática

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, para obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Rio de Janeiro, vinte e dois de fevereiro de 2022.

Prof. Dr. Fernando Augusto Bozza

Orientador
Doutor em Biologia Celular e Molecular
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – Fiocruz

Dr. Cássia Righy Shinotsuka

Coorientador
Doutor em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – Fiocruz

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. André Miguel Japiassú (Presidente)

Doutor em Biologia Celular e Molecular
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - Fiocruz

Dr. Viviane Veiga

Doutor em Ciências Médicas pela Universidade Estadual de Campinas

Dr. Pedro Martins Pereira Kurtz

Doutor em Ciências da Saúde
Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer

AGRADECIMENTOS

O caminho trilhado até esse momento foi longo e duro. E sem dúvida não teria sido possível sem a participação de diversas pessoas, fundamentais para que ele fosse concluído.

Início agradecendo à minha querida mulher Angela, que demonstrou não somente companheirismo, mas também muita compreensão ao longo de todo esse trajeto, mantendo tranquilidade e me transmitindo calma e paz, quando as mesmas me faltavam. Agradeço também aos meus filhos Marco e Leonardo, que, ainda que não compreendam todo esse processo, estiveram presentes e não se importaram em emprestar seu pai para os estudos. Sigo agradecendo aos meus pais, Marco Antônio (in memorian) e Angela Maria que sempre me estimularam a continuar estudando e as minhas irmãs, Thádia e Thais que também me motivaram e compreenderam meus muitos momentos de ausência nos encontros familiares.

Agradeço ainda à minha coorientadora e amiga Cássia Righy, sempre incentivadora, que com muita paciência mostrou o melhor caminho a ser seguido. Deixo expresso também meu agradecimento ao meu orientador Fernando Bozza, por todo o tempo dedicado a guiar meus passos. Gostaria de agradecer o amigo Bruno Gonçalves, Doutorando da Fiocruz e colega da rotina do CTI, que sempre estava disposto a tirar dúvidas no caminho do mestrado.

Muito obrigado a todos os membros da banca – Professores André Japiassú, Viviane Veiga e Pedro Kurtz, que dispuseram de seu tempo valioso para prestigiar e contribuir com o crescimento desse trabalho.

Cada um de vocês foi responsável pelo resultado de todo esse esforço.

RESUMO

A hemorragia subaracnóide (HSA) aneurismática é um evento vascular arterial intracraniano agudo, decorrente a ruptura de aneurisma e sangramento abrupto, com alta mortalidade e complicações infecciosas, além de importantes sequelas neurológicas entre os sobreviventes. A letalidade varia amplamente, entre 8% e 67% em estudos epidemiológicos. Durante a hospitalização, os pacientes são susceptíveis a muitas complicações médicas que incluem, febre, insuficiência respiratória, disfunção cardíaca, tromboembolismo venoso, isquemia cerebral tardia, hidrocefalia dentre outras. Essas graves complicações impõem medidas invasivas aumentando o risco a infecções nosocomiais. Em países de alta renda, estas ocorrem em 26% a 41% e são um preditor independente de mal prognóstico. Dentre essas infecções, a ventriculite associada a cateteres de derivação ventricular externa (DVE) e a pneumonia associada a ventilação mecânica (PAV) são as que mais podem impactar o desfecho dos pacientes. Nos países de média e baixa renda, incluindo o Brasil, há poucos dados epidemiológicos com um número significativos de pacientes e em mais de um centro de referência no tratamento da hemorragia subaracnóide aneurismática. O acesso a dados mais precisos sobre a patologia em questão poderá ajudar o desenvolvimento de políticas públicas mais adequadas, além de abrir campo para novos estudos clínicos. O Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer (IECPN) e o Hospital Cristo Redentor são unidades de referência para com HSA aneurismática, e recebem pacientes de toda a rede de saúde pública do Estado do Rio de Janeiro e do Estado do Rio Grande do Sul, respectivamente. Dessa forma, nós propomos um estudo prospectivo observacional multicêntrico com objetivo de definir a incidência de ventriculite associada a DVE e a PAV em pacientes com hemorragia subaracnóide aneurismática e o desfecho neurológico hospitalar e de longo prazo.

Palavras-chave: Hemorragia subaracnóide; infecção; pneumonia; ventriculite; países de média e baixa renda.

ABSTRACT

Aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH) is an acute intracranial arterial vascular event, resulting from aneurysm rupture and abrupt bleeding, with high mortality and infectious complications, in addition to important neurological sequelae among survivors. Mortality rates varies widely, between 8% and 67% in epidemiological studies. During hospitalization, patients are susceptible to many medical complications that include fever, respiratory failure, cardiac dysfunction, venous thromboembolism, delay cerebral ischemia, hydrocephalus, among others. These serious complications impose invasive measures, increasing the risk of nosocomial infections. In high-income countries, complications occur in 26% to 41% and are independent predictor of poor prognosis. Among these infections, ventriculitis associated with external ventricular shunt (EVD) catheters and ventilator-associated pneumonia (VAP) are those that can most impact the outcome of patients. In low- and middle-income countries, including Brazil, there are few epidemiological data with a significant number of patients and in more than one reference center for the treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Access to more accurate data on the pathology in question may help the development of more appropriate public policies, in addition to opening the field for new clinical studies. Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer (IECPN) and Hospital Cristo Redentor are reference units for aneurysmal SAH, and receive patients from the entire public health network of the State of Rio de Janeiro and the State of Rio Grande do Sul, respectively. Therefore, we propose a prospective observational multicenter study with the objective of defining the incidence of ventriculitis associated with EVD and VAP in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage and the in-hospital and long-term neurological outcome.

Keywords: Subarachnoid hemorrhage; infection; pneumonia; ventriculitis; middle and low income countries.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.1. Fisiopatologia da lesão cerebral precoce na HSA	17
Figura 1.2. Fisiopatologia da lesão cerebral tardia na HSA	18
Figura 1.3. Mecanismos de injúria cerebral precoce e tardia na HSA	19
Figura 1.4. Novas definições do CDC	25
Figura 3.1. Study selection flow-chart	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1. EVD patient demographics and baseline characteristics	49
Tabela 3.2. Mechanically ventilated patients demographics and baseline characteristics	51
Tabela 3.3. CSF profile	53
Tabela 3.4. EVD patients missing data	53
Tabela 3.5. MV patients missing data	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HSA	Hemorragia subaracnoide
EBI	Early brain injury
PIC	Pressão intracraniana
DVE	Derivação ventricular externa
VAD	Ventriculite associada a DVE
DCI	Delayed cerebral ischemia

BHE	Barreira hematoencefálica
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
OMS	Organização Mundial da Saúde
SIRS	Síndrome de resposta inflamatória sistêmica
PICS	Post intensive care syndrome
LCR	Líquido cefalorraquidiano
IL	Interleucina
TNF	Fator de necrose tumoral
SAH	Aneurysmal subarachnoid haemorrhage
BBB	Blood-brain barrier
CPP	Cerebral perfusion pressure
CT	Computed tomography
MRI	Magnetic resonance imaging
WFNS	World Federation of Neurological Surgeons
ICU	Intensive care unit
GOS	Glasgow Outcome Scale
mRs	Modified Rankin scale
MINORS	Methodological Index for Non-Randomized Studies
RR	Risk ratio/Risco relativo
CI	Confidence interval
SMD	Standardized mean difference
GCS	Glasgow Coma Scale
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
REDCap	Research Electronic Data Capture
CDC	Center for Disease Control and Prevention
VAP	Ventilator-associated pneumonia
OR	Odds ratio
IC	Intervalo de confiança
VAI	Ventriculostomy-associated infection
CPIS	Clinical Pulmonary Infection Score
CSF	Cerebrospinal fluid

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 Mecanismos De Lesão Na Hemorragia Subaracnóide	15
1.2 Papel Da Infecção E Inflamação Na Hemorragia Subaracnóide	19
1.3 Ventriculite associada a DVE Na Hemorragia Subaracnóide	20
1.4 Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica Na Hemorragia Subaracnóide	22
2 OBJETIVOS	27
2.1 Objetivo Geral	27
2.2 Objetivos Específicos	27
3 VENTRICULITIS AND VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA INCIDENCE AND OUTCOME IN PATIENTS WITH ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE: A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY	28
3.1 Apresentação	28
3.2 Background	30
3.3 Methods	31
3.3.1 <u>Design and setting</u>	31
3.3.2 <u>Clinical assessment</u>	31
3.3.3 <u>Outcome assessment</u>	32
3.3.4 <u>Statistical analysis</u>	32
3.4 Results	33
3.4.1 <u>Baseline characteristics</u>	33
3.4.2 <u>Incidence of VAI, VAP and Complications</u>	34
3.4.3 <u>Outcomes at hospital discharge</u>	34
3.4.4 <u>Long-term outcomes</u>	35
3.4.5 Cerebrospinal fluid (CSF): bacteriological and biochemical profile	35
3.5 Discussion	35
3.6 Conclusion	37
3.7 References	39
3.8 Tables And Figures	49
4 CONCLUSÕES	56

4.1 O Papel Da Infecções Na Hemorragia Subaracnoide	57
4.2 Ventriculite Associada a Derivação Ventricular Externa (VAD) Na Hemorragia Subaracnoide	57
4.3 Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica (PAV) Na Hemorragia Subaracnoide	59
4.4 Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica (PAV) e Ventriculite Associada a Derivação Ventricular Externa (VAD) Na Hemorragia Subaracnoide	60
5 REFERÊNCIAS	61

1 INTRODUÇÃO

A hemorragia subaracnóide (HSA) aneurismática é um evento cerebrovascular agudo, causado pela rotura de aneurisma intracraniano (AI). Os AIs são dilatações focais da parede das artérias devido a enfraquecimento da lâmina elástica interna e da túnica média e sua etiologia está relacionada a fatores genéticos, hemodinâmicos e inflamatórios (GIOTTA LUCIFERO *et al.*, 2021). O AI é uma patologia cerebrovascular ameaçadora da vida com uma incidência anual de 1 – 6% e prevalência de 3,2% na população adulta. A súbita ruptura da parede do aneurisma causa a hemorragia subaracnóide.

A HSA é responsável por cerca de 4,4% de todos os acidentes vasculares cerebrais (JOHNSTON; SELVIN; GRESS, 1998). É uma doença de alta mortalidade, além de ser importante causa de sequelas neurológicas entre os sobreviventes, e alto custo ao sistema de cuidados de saúde. (OKAZAKI; KURODA, 2018).

A incidência anual de HSA aneurismática global média caiu, nas últimas 4 décadas, de 9,1 para 6,2 por 100.000 pessoas, mas ainda com larga variação entre 3,7 e 28 por 100.000/ano (DE ROOIJ *et al.*, 2007; ETMINAN *et al.*, 2019; FEIGIN *et al.*, 2009). Essa grande variação existe por diferenças regionais, de 2 casos a cada 100.000 pessoas por ano na China a 22,5 casos a cada 100.000 habitantes/ano na Finlândia e 28 casos a cada 100.000 habitantes/ano no Japão (INGALL *et al.*, 2000). No Brasil uma coorte prospectiva encontrou uma incidência de 5,6 casos por 100.000 pessoas por ano (CABRAL *et al.*, 2009). Há uma tendência de queda da incidência nos países desenvolvidos devido, provavelmente, a diminuição dos fatores de riscos modificáveis (tabagismo e etilismo) e de aumento nos países de renda baixa e média por um aumento do diagnóstico da doença (ETMINAN *et al.*, 2019).

No Brasil, a mortalidade por evento cerebrovascular hemorrágico varia de 11-15/100.000 habitantes entre homens, e 7-11/100.000 habitantes entre mulheres, aparecendo brancos e negros nos extremos inferiores e superiores, respectivamente (LOTUFO; BENSENOR, 2013). Especificamente em HSA, os dados brasileiros mostram uma mortalidade de 36% nos primeiros 30 dias (CABRAL *et al.*, 2009).

A mortalidade geral decorrente da HSA atinge 40%, chegando a 15% antes mesmo da admissão hospitalar, e cerca de 50% dos sobreviventes apresentarão sequelas neurológicas incapacitantes. Cerca de 70% de todos os pacientes

acometidos pela HSA vão morrer ou apresentar dependência para atividades da vida diária em até seis meses após o sangramento (BURNS *et al.*, 2018; FLYNN; ANDREWS, 2015; VAN GIJN; KERR; RINKEL, 2007). A mortalidade também varia entre os países, sendo cerca de 27% no Japão, 32% nos Estados Unidos e 43% na Europa (NIEUWKAMP *et al.*, 2009), apesar de considerável parte de óbitos que ocorrem na fase pré-hospitalar não entrarem na estatística geral. Enquanto nos países desenvolvidos a taxa de mortalidade vem mostrando queda nos últimos vinte e cinco anos em razão de um melhor tratamento (nos EUA, queda de cerca de 1% ao ano) (JOHNSTON; SELVIN; GRESS, 1998; TRUELSEN *et al.*, 1998), publicação recente evidencia aumento da mortalidade na faixa de 1,6% ao ano na Colômbia (ALCALÁ-CERRA *et al.*, 2013) provavelmente por um aumento no números de diagnósticos sem o apropriado acesso a um melhor tratamento.

1.1 Mecanismos De Lesão Na Hemorragia Subaracnóide

Apesar dos mecanismos de lesão secundária na HSA serem um processo contínuo, para fins didáticos, podemos dividi-lo em dois momentos, a lesão cerebral precoce e a isquemia tardia (OSGOOD, 2021). Diversos mecanismos de lesão secundária são implicados na alta morbimortalidade observada em pacientes com HSA (NIEUWKAMP *et al.*, 2009). As lesões cerebrais precoces ocorrem em até setenta e duas horas após o sangramento (momento conhecido como “ictus”) e as lesões cerebrais tardias, ocorrendo após as primeiras setenta e duas horas podendo se estender entre 14 e 21 dias. Essa divisão leva em consideração diferentes mecanismos de injúria neuronal que ocorrem em cada fase da doença (OKAZAKI; KURODA, 2018).

Dentre os mecanismos de lesão na fase inicial, podemos destacar a compressão tecidual pelo hematoma intra parenquimatoso, o ressangramento do aneurisma, a hidrocefalia aguda, e, finalmente, a lesão cerebral precoce propriamente dita (do inglês *early brain injury* - EBI), sendo essa última recentemente nomeada e descrita (KUSAKA *et al.*, 2004), mas ainda não completamente compreendida.

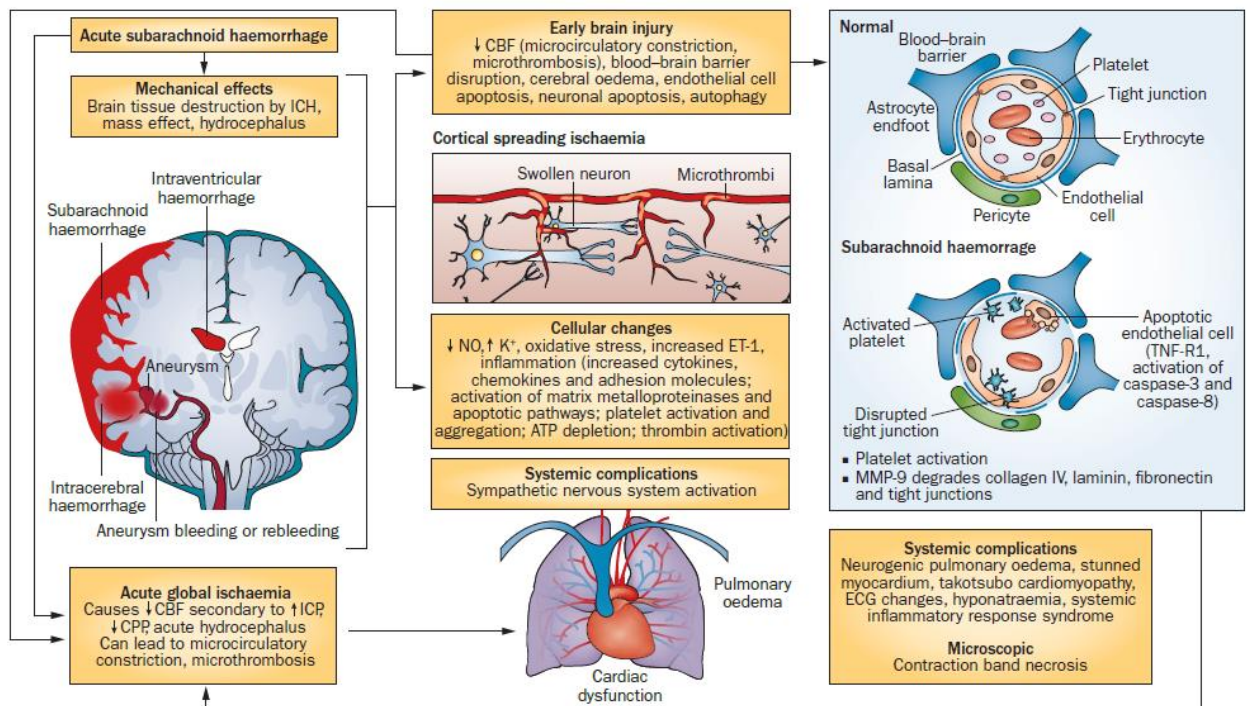
A EBI ocorre nas primeiras 72 horas após o sangramento aneurismático, e seu mecanismo fisiopatológico de lesão neuronal é, provavelmente, um processo isquêmico transitório (elevação da PIC, perda da autorregulação cerebral e diminuição

da pressão de perfusão cerebral) associada à injúria de reperfusão causando edema cerebral (figura 1.1). Esse mecanismo é decorrente dos efeitos agudos da rotura aneurismática, na qual o sangue no espaço subaracnóide eleva abruptamente a pressão intracraniana (PIC) e, conseqüentemente, leva à redução do fluxo sanguíneo cerebral, o que pode ocorrer de forma crítica ocasionando o infarto cerebral. Por outro lado, com a redução progressiva da PIC após o ictus e conseqüente restabelecimento da perfusão cerebral, segue a lesão de reperfusão que pode contribuir para o desenvolvimento do edema cerebral e agravar a lesão neurológica inicial (CAHILL *et al.*, 2006; SEHBA *et al.*, 2012).

Apesar da injúria neuronal da lesão cerebral precoce ocorrer no início da história natural da hemorragia subaracnóide, ela possui importante impacto no desfecho da doença, estando relacionada a maior mortalidade e desfecho funcional ruim, com alta dependência devido a sequelas neurológicas graves (GONÇALVES *et al.*, 2018).

As disfunções orgânicas sistêmicas aguda, como por exemplo a disfunção miocárdica, arritmias e o edema pulmonar neurogênico, podem ter grande impacto na EBI (MACDONALD; SCHWEIZER, 2017).

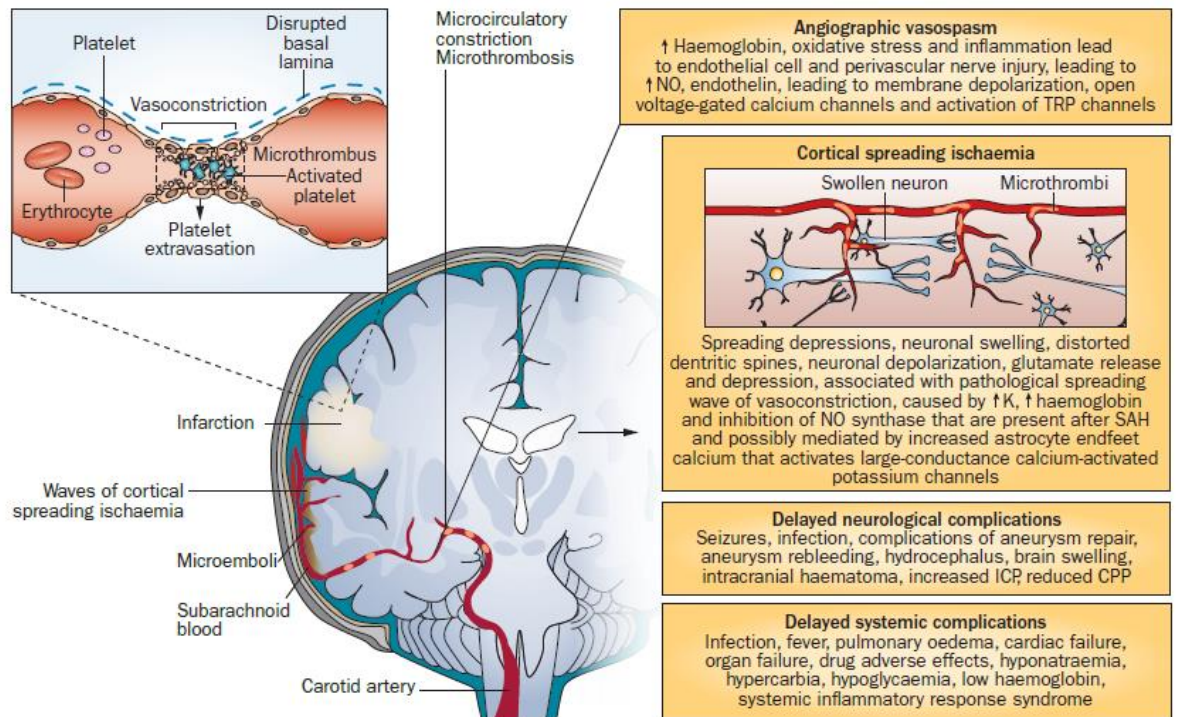
Figura 1.1 – Fisiopatologia da lesão cerebral precoce (EBI) na hemorragia subaracnóide



Fonte: (MACDONALD, 2014)

Após a fase inicial (primeiras 72 horas), podemos agrupar os mecanismos fisiopatológicos em 3 grandes componentes: disfunção vascular, inflamação e despolarização cortical alastrante (microembolia, microtrombose, alteração da autorregulação vascular cerebral, vasoespasmo, neuroinflamação, ativação da micróglia, despolarização alastrante isolada etc.). A via final comum desses mecanismos de injúria cerebral é a isquemia cerebral tardia (*delayed cerebral ischemia* – DCI), tida como fator mais importante associado ao pior desfecho funcional, por alguns autores (FLYNN; ANDREWS, 2015; FRANCOEUR; MAYER, 2016; MACDONALD; PLUTA; ZHANG, 2007).

Figura 1.2 – Fisiopatologia da lesão cerebral tardia (DCI) na hemorragia subaracnóide

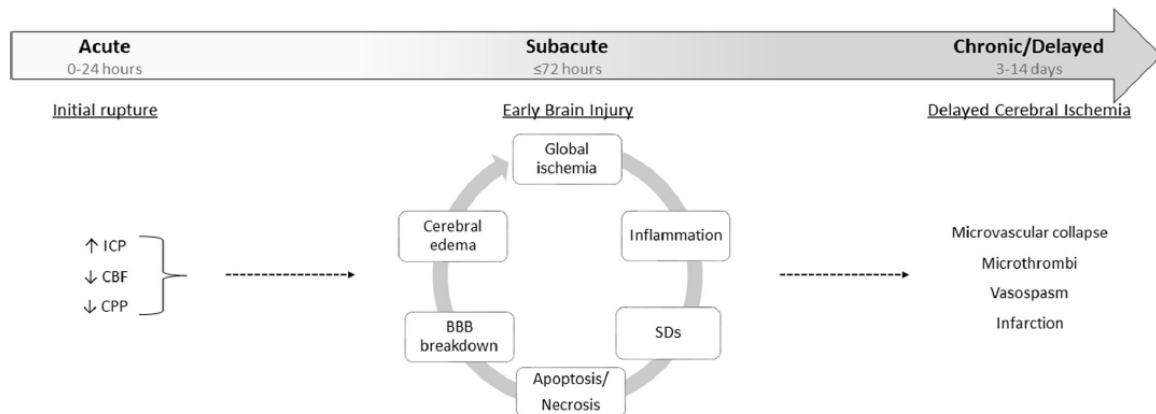


Fonte: (MACDONALD, 2014)

A isquemia cerebral tardia é a complicações mais temida, após a fase aguda, decorrente da hemorragia subaracnóide e possui sua maior incidência entre quatro e catorze dias após o ictus (BOLUIJT *et al.*, 2015). Ocorre em até 30% dos pacientes, com áreas focais ou difusas de isquemia, comumente não confinadas a um território arterial específico. Existe correlação da isquemia com o vasoespasm, mas é baixa, não sendo superior a 30% (DHAR *et al.*, 2012; VERGOUWEN; ILODIGWE; MACDONALD, 2011), o que evidencia a possibilidade de outras etiologias, além do vasoespasm.

Todos esses mecanismos de lesão cerebral fazem parte da história natural da hemorragia subaracnóide e são responsáveis pela alta morbimortalidade relacionada à patologia. Entretanto, fatores extra cerebrais podem contribuir para uma piora da morbimortalidade, entre eles infecções, sepse e disfunções orgânicas associadas (FRONTERA *et al.*, 2008a; TAUFIQUE *et al.*, 2016).

Figura 1.3 – Mecanismos de injúria cerebral precoce e tardia na hemorragia subaracnoide



Fonte: (OSGOOD, 2021)

1.2 Papel Da Inflamação E Infecção Na Hemorragia Subaracnóide

A hemorragia no espaço subaracnóide, por si só, mesmo sem efeito de massa significativo desencadeia processos inflamatórios locais e sistêmicos decorrente da hemorragia inicial. Localmente essa inflamação pode provocar diminuição do nível de consciência, diminuição do limiar convulsivo e disfunção dos nervos cranianos ligados a deglutição o que aumenta o risco do paciente broncoaspirar. Sistemicamente, o sangramento provoca uma intensa ativação adrenérgica e hormonal levando a disfunção cardíaca, pulmonar e a distúrbios hidro eletrolíticos (MACDONALD; SCHWEIZER, 2017). Tanto a neuroinflamação quanto a resposta inflamatória sistêmica alimentam um ciclo vicioso de mais dano secundário levando a mais inflamação e assim sucessivamente.

Todo esse processo fisiopatológico, incluindo as complicações sistêmicas, culminam com o agravamento da isquemia inicial e o surgimento de novas lesões isquêmicas. Já está bem documentado que a isquemia cerebral é causa de disfunção da imunidade celular. Há uma supressão de Linfócitos T “natural killer” (subtipo iNKT) com diminuição da produção de interferon gama, aumentando o risco de infecções bacterianas (WONG *et al.*, 2011). Um elegante estudo demonstrou que havia uma imediata queda dos linfócitos T NK, diminuição da produção de interferon gama e uma precoce colonização dos alvéolos por bactérias oportunistas após a oclusão de uma das carótidas de ratos no grupo de intervenção (PRASS *et al.*, 2003). Outro estudo

mostrou que quanto mais grave o insulto isquêmico inicial, maior é a magnitude da imunossupressão (SARRAFZADEH *et al.*, 2011a). Resumindo, os pacientes com HSA estão sob maior risco de broncoaspiração, intubação orotraqueal e ventilação mecânica e imunossupressão, tendo uma chance maior de infecções nosocomiais, especialmente pneumonias bacterianas.

Em países de alta renda, as infecções relacionadas a assistência à saúde ocorrem em 26% a 41% e são preditores independentes de mau prognóstico (ABULHASAN *et al.*, 2018a; FRONTERA *et al.*, 2008b). Dentre essas infecções, a ventriculite associada a cateteres de derivação ventricular externa (VAD) e a pneumonia associada a ventilação mecânica (PAV) são as que mais podem impactar o desfecho dos pacientes. No Brasil, não há estudos de incidência de VAD e ou PAV nessa população mas em um único estudo prospectivo (GONÇALVES *et al.*, 2019), avaliou a incidência e o impacto no desfecho de sepse, que incluiu origem pulmonar e de SNC (PAV e VAD), em uma unidade de terapia neurointensiva. Foi identificada uma incidência de 28% e uma maior mortalidade em 12 meses nos pacientes que apresentaram sepse (52,5% versus 16%).

1.3 Ventriculite associada a Derivação Ventricular Externa Na Hemorragia Subaracnóide

A inserção de uma derivação ventricular externa (DVE) é considerada um procedimento padrão para o tratamento da hipertensão intracraniana devido a hidrocefalia após a ruptura de aneurisma (MUEHLSCHLEGEL, 2018). A hidrocefalia é uma complicação comum na HSA, sua incidência anual varia de 6% a 67%, média de 20% a 30% (GARTON *et al.*, 2016), podendo ter uma manifestação super aguda em um quinto dos casos e uma subaguda (após 2 semanas) em até 20% dos casos (CHEN *et al.*, 2017). Apesar da possibilidade de normalização espontânea do fluxo liquórico, fatores preditivos como idade acima de 60 anos, sangramento subaracnóideo abundante e intraventricular e aneurisma de circulação posterior estão associados a shunt dependência. O líquido é produzido no plexo coroide e absorvido nas granulações aracnóides, o sangramento no espaço subaracnóide e no sistema ventricular desencadeia uma alteração do fluxo liquórico causando hidrocefalia comunicante ou não comunicante. Quando há obstrução do aqueduto, tanto por coágulo intraventricular quanto por edema e estenose foraminal, ocorre a hidrocefalia

não comunicante. Já o processo não comunicante pode ocorrer por hipersecreção líquórica pela inflamação causada pós sangramento, por obstrução dos canalículos das granulações aracnoides por coágulos ou por ambos, culminando com fibrose (KANAT *et al.*, 2013).

A ventriculite associada a DVE (VAD) tem uma larga faixa de incidência variando de 2,6% a 36% (ABULHASAN *et al.*, 2018b; BARI *et al.*, 2017; CATAPANO *et al.*, 2019; DOS SANTOS *et al.*, 2017; FOREMAN *et al.*, 2016; HERSH *et al.*, 2019; POBLETE *et al.*, 2017; WIDÉN *et al.*, 2017). Essa grande variação está relacionada a não padronização dos critérios diagnósticos e as grandes diferenças estruturais e de recursos na assistência à saúde entre países de alta renda e os de média e baixa renda. A literatura tem mostrado que o grande fator risco independente e modificável para infecção do líquido é o tempo de permanência da DVE, que em média fica por 12 dias. A partir do quinto dia, há um aumento do risco de VAD em comparação com menos de 5 dias (BARI *et al.*, 2017; CHATZI *et al.*, 2014; DOS SANTOS *et al.*, 2017; MURTHY *et al.*, 2016a; TUNKEL *et al.*, 2017).

O diagnóstico definitivo pode ser um desafio nos doentes neurocirúrgicos pois muitos achados são comuns tanto a infecção quanto ao sangramento, como exemplos, a irritação meníngea, alteração do nível de consciência, febre, cefaléia entre outros sinais e sintoma. O sangramento, *per se*, causa inflamação no sistema nervoso central alterando o líquido com aumento da celularidade e das proteínas. Ademais a sensibilidade da cultura do líquido é baixa e pode haver possibilidade de falso negativo (STEVENS *et al.*, 2010) e estudos de cultura negativa mas com PCR do líquido positivo (BANKS *et al.*, 2005). O centro de controle de doenças infecciosas Norte-Americano (CDC), em 2013, padronizou os critérios diagnósticos. O crescimento de um patógeno na cultura do líquido é o diagnóstico de certeza e o mais desejável, entretanto, enquanto aguarda o encerramento da cultura ou caso não haja crescimento de nenhum germe, o diagnóstico de presunção necessita de **um** sinal ou sintoma sugestível de infecção no SNC associado a pelo menos **um** achado no líquido (aumento de leucócitos ou proteínas ou diminuição da glicose) **ou** uma bacterioscopia **ou** hemocultura positiva **ou** anticorpos e início empírico de antibiótico para infecção de SNC devido a gravidade do caso. O critério do CDC não é adotado universalmente, na Europa e mesmo nos Estados Unidos diversos autores propuseram e utilizam outras definições diagnósticas (CITERIO *et al.*, 2015; GOZAL *et al.*, 2014; HONDA *et al.*, 2010). O resultado da adoção da definição do CDC, quando comparado com

outras definições, é o claro aumento do número de diagnósticos o que impacta na decisão de tratamento, além de causar um aumento da incidência nos estudos que a empregam (REYES *et al.*, 2017).

As razões do baixo crescimento de germes nas culturas de líquido são, entre outros, o uso prévio de antibióticos, profilaxias antibióticas para a inserção da DVE, cateteres impregnados por antibióticos e infecções ventriculares compartimentalizadas. Os patógenos envolvidos variam entre países de alta renda e média e baixa renda, nos primeiros há uma predominância dos cocos gram positivos e nos outros bacilos gram negativos. *Staphilococcus sp*, *Klebisella pneumoneae* e *Acinetobacter baumannii* são os principais germes isolados (BOTA *et al.*, 2005a; CHATZI *et al.*, 2014; WIDÉN *et al.*, 2017).

Os estudos são conflitantes quanto a associação de VAD e o aumento de mortalidade e pior desfecho neurológico. Enquanto alguns trabalho evidenciam significativo aumento da mortalidade, custos e tempo de internação (MURTHY *et al.*, 2016a) outros não relatam diferença na mortalidade, somente impacto no custo e tempo de permanência hospitalar (CHATZI *et al.*, 2014; FRONTERA *et al.*, 2008a). A provável razão dessa diferença, além da diferença de gravidade dos doentes e dos critérios diagnósticos de VAD, é a heterogenicidade dos pacientes estudados (apesar da maioria ter HSA esses estudos incluem VAD em pacientes com AVE hemorrágico e trauma).

1.4 Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica Na Hemorragia Subaracnóide

A pneumonia nosocomial é uma das infecções relacionadas a assistência à saúde mais comuns nos pacientes neurocríticos, incluindo os pacientes com HSA. A incidência anual varia de 5,3% a 48% (ABULHASAN *et al.*, 2018b; CINOTTI *et al.*, 2014; FRONTERA *et al.*, 2008c), e essa grande variação é causada pela heterogeneidade nos critérios diagnósticos e pela não diferenciação de pneumonia nosocomial e associada a ventilação mecânica em alguns estudos. A incidência em 1 ano de PAV nessa população varia de 20% a 48% (CINOTTI *et al.*, 2014; KO *et al.*, 2021).

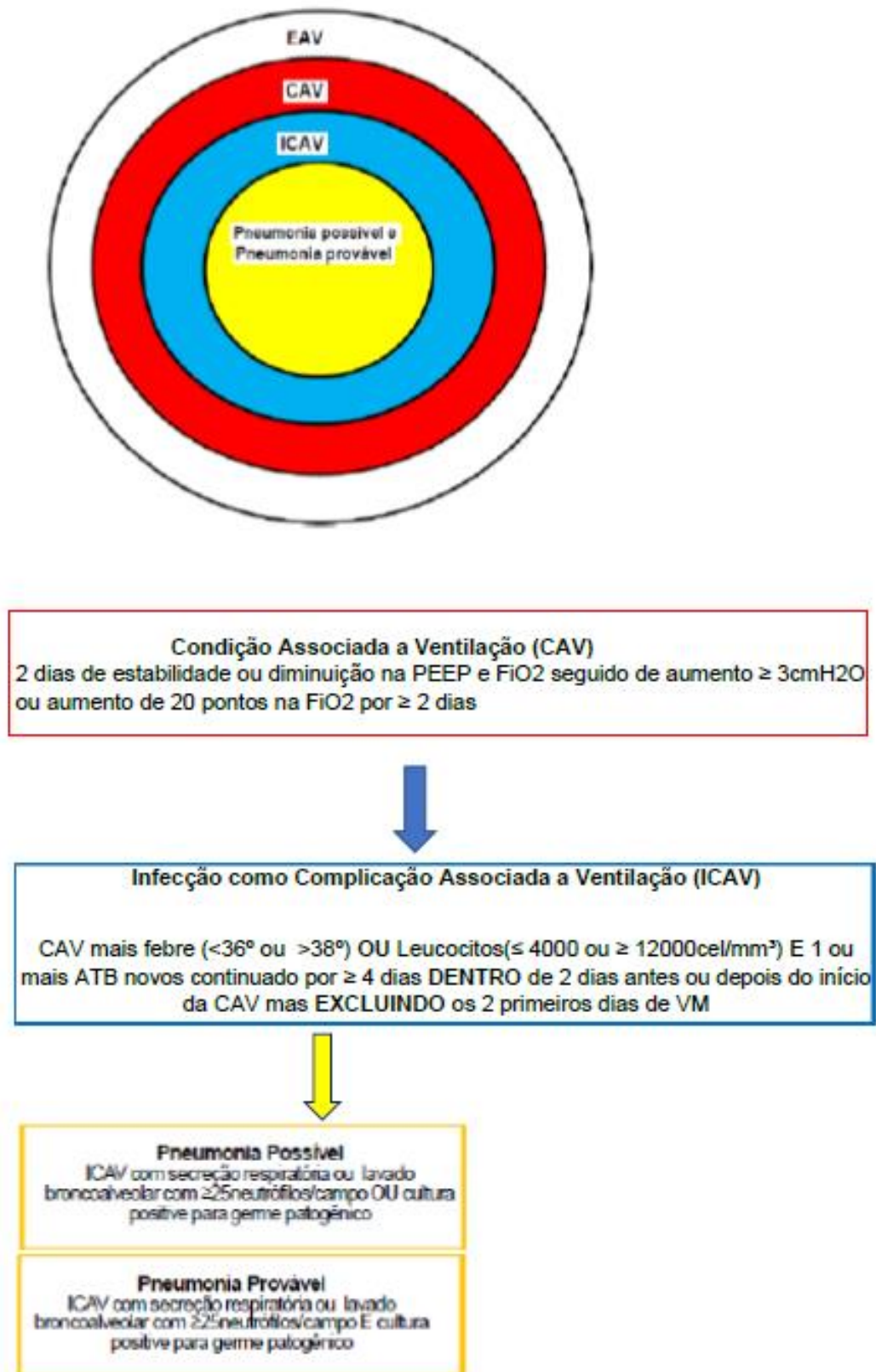
A ocorrência de pneumonia requer que o patógeno alcance o alvéolo e que as defesas do hospedeiro sejam superadas pela virulência do microorganismo e/ou pelo

tamanho do inóculo (ALCÓN; FÀBREGAS; TORRES, 2005). As comorbidades, a própria imunossupressão causada pela HSA grave, o emprego da ventilação mecânica, o uso de sedativos com a perda da capacidade de proteção das vias aéreas levando a broncoaspirações e o uso indiscriminado de antibióticos favorecem a mudança da flora bacteriana do trato respiratório superior e a colonização de regiões mais baixas do trato (FRONTERA *et al.*, 2008a; SARRAFZADEH *et al.*, 2011b). A hipótese da rápida mudança da flora das vias aéreas e gástrica, após a internação, com colonização por microorganismos nosocomiais e aspirações de conteúdos gástricos e das vias aéreas altas é chamada de hipótese da rota gastropulmonar da infecção pulmonar hospitalar e PAV (SIRVENT *et al.*, 2000). Apesar dessa hipótese ser muito difundida, sabe-se que ela é insuficiente para o entendimento do complexo processo da infecção pulmonar nosocomial e da PAV. Atualmente, estudos mostram que o entendimento de um pulmão saudável versus doente é um *continuum* de carga, diversidade, composição microbiológica e a calibração da resposta imunológica do hospedeiro a esses fatores (ROQUILLY *et al.*, 2019). O conceito que as vias aéreas baixas são um ambiente estéril não foi comprovado, pelo contrário, a microbiota respiratória em indivíduos saudáveis é composta por uma variedade de microrganismos (exemplos: *Prevotella sp* e *Veillonella sp*) e que, durante a internação, se torna esparsa aumentando a carga de microrganismos típicos associados a doenças nosocomiais (exemplos: *Staphylococcus sp* e *Enterobacter sp*), essa quebra do frágil ecossistema respiratório é chamado de disbiose (ZAKHARKINA *et al.*, 2017).

A PAV é definida por uma infecção do parênquima pulmonar exposto por pelo menos 48h a ventilação mecânica. O diagnóstico é baseado em critérios clínicos sistêmicos, pulmonares e de imagem radiográfica, ou seja, necessita de um novo ou progressivo infiltrado, consolidação ou cavitação associado a pelo menos dois de três critérios clínicos sistêmicos (febre maior que 38° C, leucitose ou leucopenia e alteração da consciência em maiores de 70 anos) e dois dos quatro critérios pulmonares (alteração qualitativa ou quantitativa da secreção, piora da relação PaO₂/FiO₂, novos ruídos adventícios e aparecimento ou piora de tosse ou taquidispnéia) (GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF ADULTS WITH HOSPITAL-ACQUIRED, VENTILATOR-ASSOCIATED, AND HEALTHCARE-ASSOCIATED PNEUMONIA, 2005). Seguindo esse critérios diagnósticos, a mortalidade atribuída a PAV varia de 1% a 13% (BEKAERT *et al.*, 2011; PAPAIZIAN;

KLOMPAS; LUYT, 2020; SPALDING; CRIPPS; MINSHALL, 2017a). Recentemente, novos critérios para abordagem diagnóstica e vigilância epidemiológica foram propostos (MAGILL *et al.*, 2013a). Essa proposta é baseada em níveis cada vez mais específicos de eventos relacionados a ventilação mecânica (VAE) até o diagnóstico provável de PAV (Figura 1.5). Essa nova abordagem tem a vantagem de eliminar a subjetividade do diagnóstico, diferenciando a PAV de eventos inflamatórios não infecciosos com IAM com congestão, embolia pulmonar, sangramento intracraniano com edema pulmonar neurogênico etc.

Figura 1.4 – Novas definições do CDC.



Fonte:(SPALDING; CRIPPS; MINSHALL, 2017b)

Em relação a microbiologia na PAV, há uma clara diferença etiológica entre as PAV precoces (primeiros 4 dias de hospitalização) e as tardias (5 ou mais dias de hospitalização), nas primeiras predominam os germes comunitários (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* sensível a oxacilina e *Haemophilus influenzae*) e nas PAV tardias predominam os bacilos gram negativos (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*) e *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina. A emergência de bactérias multirresistentes está relacionado a alguns fatores de risco como uso prévio de antibióticos há 3 meses, imunossupressão, doença renal crônica, dentre outros (GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF ADULTS WITH HOSPITAL-ACQUIRED, VENTILATOR-ASSOCIATED, AND HEALTHCARE-ASSOCIATED PNEUMONIA, 2005).

No contexto do paciente neurocrítico, incluindo as HSA, a resposta inflamatória e disfunções orgânicas podem acontecer pela própria doença, e não somente secundária a um quadro infeccioso. Essa situação leva a um dilema clínico, a dificuldade no diagnóstico de infecções, particularmente as PAVs, e possível excesso no uso de antibioticoterapia empírica, devido à má diferenciação entre síndrome de resposta inflamatória sistêmica e infecção nesse grupo de pacientes. Um interessante estudo observacional separou os pacientes tratados para PAV baseados nos critérios clássicos da ATS e na nova proposta do CDC/NHSN e encontrou diferentes porcentagens de PAV e uma provável super utilização de antibióticos no primeiro grupo, concluindo que uma revisão diagnóstica deveria ser feita após o início do antibiótico no intuito de poupar tratamento desnecessário independente do critério diagnóstico empregado (KALANURIA *et al.*, 2015). A gravidade da abertura do quadro neurológico, o nível de sedação e o tempo de ventilação mecânica são fatores de risco para a ocorrência da PAV (SAVARDEKAR *et al.*, 2013; XUE *et al.*, 2020). Outro interessante estudo sugere que o aumento do LDH após a intervenção cirúrgica nos pacientes com HSA é um preditor de PAV (DING *et al.*, 2019). A imprecisão no diagnóstico da PAV, dificulta a observação dos desfechos relacionados a esse grupo de pacientes. Os estudos mais recentes relacionam a PAV com o aumento do número de dias na ventilação mecânica e no tempo de permanência hospitalar mas não com a mortalidade (ABULHASAN *et al.*, 2018b; KO *et al.*, 2021). Apesar dos novos estudos não relacionarem a PAV com o aumento da mortalidade nos pacientes com hemorragia intracraniana, fatores como volume de sangramento, necessidade de traqueostomia e

elevação da cabeceira foram fatores preditivos de óbito nesses pacientes neurológicos com PAV (XUE *et al.*, 2020).

A VAD e a PAV são complicações infecciosas graves que acometem pacientes na fase aguda já com disfunções orgânicas pelo próprio sangramento. As infecções podem retroalimentar um ciclo inflamatório tanto local (VAD), levando a mais dano neuronal, quanto sistêmico (PAV), piorando a hipoxia cerebral, por exemplo. Dessa forma, existe um potencial de impactar a evolução hospitalar, assim como, o desfecho funcional de longo prazo, dependendo da precocidade do diagnóstico e do tratamento dessas complicações.

Assume-se, então, extrema relevância no estudo da incidência da VAD e PAV nesses pacientes e seus impactos nos desfechos. Não existem dados epidemiológicos sobre hemorragia subaracnóide em coorte brasileira extensa que estude, separadamente, VAD e PAV.

Assim, foi proposta a condução de um estudo de coorte para definir a incidência e o impacto no desfecho da VAI e da PAV em pacientes portadores de HSA, com a utilização de critérios bem definidos e atualizados, visando possibilitar o estabelecimento das bases para futuras intervenções voltadas para prevenção e tratamento destas afecções graves e frequentes.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Definir a incidência de ventriculite associada a derivação ventricular externa e de pneumonia associada a ventilação mecânica e sua relação com os desfechos hospitalar e de longo prazo em pacientes com HSA.

2.2 Objetivos Específicos

- 1) Realizar um estudo de coorte, observacional, prospectivo, multicêntrico com objetivo de definir a incidência de ventriculite associada a DVE e da PAV em pacientes com hemorragia subaracnóidea aneurismática.
- 2) Analisar os desfechos hospitalares (mortalidade e escala de Rankin modificado).
- 3) Analisar os desfechos em um ano após a alta hospitalar (mortalidade e escala de Rankin modificado).

3 Ventriculitis and ventilator-associated pneumonia incidence and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A prospective observational study

3.1 Apresentação

O seguinte manuscrito, intitulado “Ventriculitis and ventilator-associated pneumonia incidence and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A prospective observational study”, foi submetida para a revista Neurocritical Care, com fator de impacto 6,547. Trata-se de coorte prospectiva, multicêntrica, com dados coletados ao longo de quatro anos, em pacientes com hemorragia subaracnoide aneurismática admitidos na unidade de terapia intensiva do Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer e do Hospital Cristo Rei. O desfecho primário consistiu na incidência de VAD e PAV nesses pacientes, a mortalidade e o

desfecho funcional, por meio da escala de Rankin modificada (VAN SWIETEN et al., 1988), com desfecho funcional ruim definido como graus 4 a 6 na escala (pacientes que não conseguem deambular sem auxílio). O seguimento foi realizado até 12 meses após o sangramento.

Uma vez que estudos prévios são retrospectivos, ou coortes com definições pouco precisas de VAD ou PAV, essa lacuna no conhecimento poderia ser preenchida através dessa coorte, onde foi possível avaliar a incidência e o impacto dessas infecções específicas no desfecho desses pacientes.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – Fundação Oswaldo Cruz – CAAE: 52532815.4.0000.5262.

Ventriculitis and ventilator-associated pneumonia incidence and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A prospective observational study

Ricardo Turon, Pedro Kurtz, Bruno Gonçalves, Vanessa Caro, Marco Prazeres, Fernando Augusto Bozza, Cássia Righy

Abstract

Background: Aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH) is an acute cerebrovascular disease with high mortality and long-term functional impairment among survivors. Approximately 30% of patients with SAH will develop nosocomial

infections, ventriculitis (VAI) and ventilator-associated pneumonia (VAP) are two of the most important

complications. The objective of this investigation was to define the incidence of VAI and VAP, and their impact on mortality and functional outcomes of patients with SAH.

Methods: We prospectively included all subarachnoid hemorrhage patients (≥ 18 years, mechanically ventilated and/ or with external ventriculostomy drain (EVD)) admitted to the Neurological Intensive Care Unit (ICU) of the Paulo Niemeyer State Brain Institute (Rio de Janeiro, Brazil) and Christ the Redeemer Hospital (Rio Grande do Sul, Brazil) with aneurysmal SAH from July 2015 to December 2020. Daily clinical and laboratory variables were collected at admission and during hospital stay. The presence of VAI and VAP was evaluated daily, according to CDC and IDSA criteria, and follow-up variables were collected on hospital discharge and after one year.

Results: Six hundred seventy-six patients were screened for study enrollment. Two hundred seventy-four patients needed external ventricular drains (41%) and two hundred eighty-one were mechanically ventilated (42%). VAI occurred in 129 patients (47% of those with external ventriculostomy) and VAP occurred in 72 patients (26% of those mechanically ventilated). Forty-six patients with VAI (36%) and 28 with VAP (38%) died during hospital stay. After one year, mortality was 42% and 51%, respectively. Ninety-five patients with VAI (74%) and 66 patients with VAP (89%) had poor outcome at hospital discharge (defined as modified Rankin from 4 to 6). After one year, poor outcome was present in 48% and 61%, respectively. In univariate and multivariate analysis, neither VAI nor VAP were associated with increased mortality or poor outcomes at hospital discharge.

Conclusion: VAI or VAP are common complications after SAH. Although they were not associated with hospital mortality or functional outcome in our cohort, it is essential to improve diagnostic accuracy and preventive measures, in order to better understand the long-term impact of severe infectious complications after SAH.

Keywords: Subarachnoid Hemorrhage. Sepsis. Infection. Cerebral Infarction. Critical Care Outcomes.

Keywords: Subarachnoid Hemorrhage. Pneumonia. Ventriculiti. Infection. Critical Care Outcomes.

3.2 Background

Aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH) is an acute cerebrovascular disease with devastating consequences, including high mortality and long-term functional impairment among survivors (VAN GIJN; KERR; RINKEL, 2007). Infectious complications are common affecting about 30% of patients, mostly ventilator-associated pneumonia (VAP) and less common ventriculostomy-associated infection (VAI) (LABAN; RINKEL; VERGOUWEN, 2015a). (MURTHY *et al.*, 2016a; STEPHAN A. MAYER, M.D., 2008). VAI and VAP incidence depend on diagnosis criteria, severity profile, and geographic region, with a large variation observed between high, and low and middle-income countries (BOTA *et al.*, 2005b; DOS SANTOS *et al.*, 2017; SAVARDEKAR *et al.*, 2013; STEPHAN A. MAYER, M.D., 2008; XUE *et al.*, 2020). Data on the impact of VAI and VAP on SAH mortality and functional outcomes are conflicting. Moreover, there is no study in South America investigating the incidences of VAI and VAP, or their impact on outcomes. This study aimed to determine the incidence of VAI and VAP in patients with SAH, and the association of these infectious complications with mortality and functional outcomes.

3.3 Methods

3.3.1 Design and setting

We prospectively included all subarachnoid hemorrhage patients (≥ 18 years, mechanically ventilated and or external ventriculostomy drain) admitted to the Neurological Intensive Care Unit (ICU) of the Paulo Niemeyer State Brain Institute (Rio de Janeiro, Brazil) and Christ the Redeemer Hospital (Rio Grande do Sul, Brazil) with aneurysmal SAH from May 2015 to December 2020. These Hospitals are reference centers for neurovascular diseases admitting about 70-100 SAH patients per year, from a state-wide public health care network in Brazil.

The present study was approved by the Ethics Review Board of the Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases - Oswaldo Cruz Foundation (Rio de Janeiro). The data were deidentified by assigning each patient a unique study number. SAH was

diagnosed by findings from the initial computed tomography (CT) scan or by xanthochromia in the cerebrospinal fluid if CT scan was normal. We excluded patients who were admitted after 30 days of presumed hemorrhagic ictus, that were pregnant, or had life expectancy lower than 48 hours after admission to the ICU.

3.3.2 Clinical assessment

Demographic data, social and medical history, and clinical features at onset were obtained shortly after admission. Neurological status was assessed with the Glasgow Coma Scale (GCS) (TEASDALE; JENNETT, 1976) and the World Federation of Neurological Surgeons Scale (WFNS) (REPORT OF WORLD FEDERATION OF NEUROLOGICAL SURGEONS COMMITTEE ON A UNIVERSAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE GRADING SCALE, 1988). Admission and follow-up computed tomography (CT) scans during hospitalization were categorized by using the Modified Fisher Scale (mFS) (CLAASSEN *et al.*, 2001) and for the presence of global cerebral edema and infarction. Daily clinical and laboratory follow-ups were analyzed during the first 14 days of hospitalization or up to the ICU discharge (if the length of stay was lower than 14 days). Data were collected daily by two investigators (V.C. and M.P.), using an electronic case report form (through Research Electronic Data Capture – REDCap). For all patients, the presence of VAI and VAP was evaluated daily, according to CDC and IDSA criteria. The clinical variables and the diagnosis of infection were validated, respectively, by the research study team (R.T., B.G., P.K., C.R.) and through adjudication by an independent infectious disease specialist.

3.3.3 Outcome assessment

The main outcome was functional status, evaluated by Modified Rankin Scale (mRs) (VAN SWIETEN *et al.*, 1988) at hospital discharge and 12 months after hospital admission. Long-term outcomes (in 12 months) were evaluated through telephone interview by a team of health professionals properly trained and the survey form was validated for the mRs. (BAGGIO *et al.*, 2014). Loss of follow-up was considered in any patient without data available after hospital discharge. Functional outcome was dichotomized into poor outcome (mRs 4 to 6) and good outcome (mRs 0 to 3). Hospital complications after SAH were diagnosed by the clinical team and adjudicated by the

research study team (R.T., B.G., P.K., C.R.) weekly. DCI was defined as otherwise unexplained clinical deterioration (such as a new focal deficit, decrease in the level of consciousness, or both) or a new infarct shown on CT scan that was not visible on the admission or immediate postoperative CT scan, or both, after exclusion of other potential causes of clinical deterioration. Post-operative deterioration due to operative complications was defined as any neurological worsening or new infarct within 48 hours of the aneurysm repair procedure. Other complications such as hydrocephalus (defined as the need for cerebrospinal fluid drainage), rebleeding, vasospasm (defined as arterial narrowing on cerebral angiogram or mean velocity higher than 120 cm/s and Lindegaard index higher than 3 on transcranial Doppler) , and seizures were also recorded. Aneurysm rebleeding was defined as an acute neurologic deterioration with a new hemorrhage apparent on a CT scan.

3.3.4 Statistical analysis

Data are presented as mean (standard deviation) or median (interquartile range) for continuous variables and as absolute numbers and percentages for categorical variables. Univariate associations were tested by using chi-square or Fisher's exact test for categorical variables, a two-tailed t-test for normally distributed continuous variables, and Mann–Whitney U test for non-normally distributed continuous variables. Multilevel logistic regression was used to evaluate the association of VAI and VAP (separately) with mortality and functional outcome, after adjusting for known predictors and significant covariates. All the final models included age, gender, WFNS, and variables that remained significantly associated with the outcome variable. Potential multicollinearity between the parameters of the final regression model was assessed by calculating tolerance and variance inflation factor coefficients. Interaction terms were tested and remained in the final model if significant. Significance was set at 0.05 for all analyses. We performed all analyses in R project version 4.0.2 with packages lme4. All analyses were performed with statistical software R.

3.4 Results

3.4.1 Baseline characteristics

Six hundred seventy-six patients were screened for study enrollment. Two hundred seventy-four patients needed EVD (41%) and two hundred eighty-one were mechanically ventilated (42%). There were no patients admitted to the ICU that met the exclusion criteria during the period of the study. In EVD patients, the mean age was 54 years (IQ: 46, 63), 72% were female (198), 47% presented baseline poor grade status (128 with WFNS 4 and 5), and 75% were admitted with significantly subarachnoid bleeding (205 patients presenting with mFs 3 and 4). The mean time from admission to EVD placement was 8.8 days and from EVD placement to VAI diagnosis was 4.4 days. In mechanically ventilated patients the mean age was 56 years (IQ: 48, 66), 75% were female (211), 51% presented baseline poor grade status (144 patients with WFNS 4 and 5), and 77% were admitted with significantly subarachnoid bleeding (215 patients with mFs 3 and 4). Further patient demographic and baseline characteristics are detailed in Tables 3.1 and 3.2, for patients with EVD and mechanically ventilated, respectively.

3.4.2 Incidence of Ventriculostomy-associated infection and Ventilator-associated pneumonia and Complications

On the population with EVD use, the incidence of VAI during hospital stay was 47% (129 patients). Among those patients, one-hundred-eighty (66%) needed mechanical ventilation, fifty-one patients (19%) developed vasospasm, 95 patients (35%) developed delayed cerebral ischemia, 28 patients (10%) presented rebleeding and 73 patients (27%) developed post-operative deterioration (Tables 3.1).

Among all mechanically ventilated patients, the incidence of VAP was 26% (74 patients). One-hundred-forty-two (50%) had hydrocephalus, one-hundred-eleven (40%) developed vasospasm, one-hundred-sixty-three (58%) had delay cerebral ischemia, thirty-eight (13%) had rebleeding and one-hundred-eighty-three (65%) had postoperative deterioration (Tables 3.2).

3.4.3 Outcomes at hospital discharge

Forty-six VAI patients (36%) and twenty-eight VAP patients (38%) died during their hospital stay. Ninety-five patients with VAI (74%) and sixty-six (89%) with VAP

presented poor outcomes at hospital discharge (poor outcome defined as mRs 4-6). In the univariate analysis, neither VAI nor VAP was associated with higher mortality or poor outcomes at hospital discharge (mRs 4-6).

As expected, patients with mFs 4 presented a higher incidence of VAI if compare with mFs 0-1 ($p < 0,05$). Ventilated patients with hypertension and worse presentation (WFNS V) had, significantly, higher incidences of VAP.

Even in the EVD subgroup of good grade patients (141 patients), neither mortality nor poor outcome at hospital discharge was higher in VAI patients (60% and 52%, $p > 0,05$ and 18% and 25%, $p > 0,05$, respectively). Among EVD good grade patients (WFNS I-III), the incidence of VAI was 57% and the poor grade patients (WFNS IV-V) was 42%, OR=1.5 (0.92,2.43). And among ventilated good grade patients (WFNS I-III), the incidence of VAP was 42% (31 patients) and the poor grade patients (WFNS IV-V) was 58% (43 patients), OR= 1.43 (0.83, 2.44).

3.4.4 Long-term outcomes

One year follow-up data was acquired in 202 patients with EVD (72 patients lost to follow-up - 26%, and 32 of those patients on the VAI-group). In ventilated group, data was acquired in 222 patients (59 patients lost to follow-up, 21%, and thirteen of those patients in VAP-group).

The long-term global mortality rate in EVD-group (using the farther follow-up available for each patient, including in-hospital death) was 45% (123 patients), and the poor outcome rate was 50% (138 patients). Mortality on VAI patients was 42% (54 patients), and on non-VAI patients was 48% (70 patients). Neither mortality rates nor poor neurologic outcome on long-term follow-up was significantly different in VAI and non-VAI patients (Table 3.1).

In mechanically ventilated group, the long-term global mortality rate was 56% (158 patients), and the poor outcome rate was 62% (175 patients). Mortality on VAP patients was 51% (38 patients), and on non-VAP patients was 58% (120 patients). Neither mortality rates nor poor neurologic outcomes on long-term follow-up were significantly different in VAP and non-VAP patients (Table 3.2).

3.4.5 Cerebrospinal fluid (CSF): bacteriological and biochemical profile

A total of 24 pathogens were isolated (19%), none of those was gram-positive coccus. Among Gram-negatives, *Acinetobacter baumannii* was predominant with 30% of the total, followed by *Klebsiella pneumoniae* (21%), *Pseudomonas sp*, and *Enterobacter sp* (12%).

Cerebrospinal fluid of 261 patients (95%) were analyzed. Median CSF glucose, protein, lactate and WBC counts in VAI group was 67mg/dl (IQ: 47, 82), 165mg/dl (IQ: 57, 157), 11mmol/L (IQ: 3, 8) and 1660 cells/mcL (IQ: 88, 951), respectively and in non-VAI group was 82mg/dl (IQ: 65, 96), 123mg/dl (IQ: 34, 147) and 4.3mmol/L (IQ: 2, 5) and 296 cells/mcL (IQ: 24, 177). All parameters of LCR biochemical profile between VAI and non-VAI were significantly different (Mann–Whitney U test).

3.5 Discussion

Aneurysmal SAH is a severe cerebrovascular event that may lead to life-long disabilities. Mortality can be as high as 15% before hospital admission and may reach up to 40 to 45% thirty days after the bleeding (FLYNN; ANDREWS, 2015; VAN GIJN; KERR; RINKEL, 2007). After the initial insult, several complications leading to secondary brain injury can further impact outcomes and infection is one of the most common complications (LABAN; RINKEL; VERGOUWEN, 2015). Most of the studies have shown that the major independent and modifiable risk factor for CSF infection is the duration of EVD. After the fifth day, there is an increased risk of VAI compared to less than 5 days (BARI *et al.*, 2017; CHATZI *et al.*, 2014; DOS SANTOS *et al.*, 2017; MURTHY *et al.*, 2016a; TUNKEL *et al.*, 2017). Ictus severity presentation, level of sedation, and duration of mechanical ventilation are risk factors for the occurrence of VAP in patients with SAH (SAVARDEKAR *et al.*, 2013; XUE *et al.*, 2020).

In this study, we present the results of a prospective cohort of SAH patients with VAI and VAP and functional outcomes (measured by mRs) and mortality collected up to 12-months of follow-up. Compared with other studies, our study found higher VAI incidences, 47% versus 2.6% - 36% (ABULHASAN *et al.*, 2018a; BARI *et al.*, 2017; CATAPANO *et al.*, 2021; DOS SANTOS *et al.*, 2017; FOREMAN *et al.*, 2016; HERSH *et al.*, 2019; POBLETE *et al.*, 2017; WIDÉN *et al.*, 2017) and similar VAP incidences, 26% versus 20% - 48% (CINOTTI *et al.*, 2014; KO *et al.*, 2021). This large difference, in VAI incidences, is probably related to the non-standardization of diagnostic criteria and the large structural and resource differences in health care between high-income

and middle- and low-income countries. Different from our initial hypothesis, our study showed no impact on mortality and functional outcome neither at discharge nor at one year. Even in a subgroup of better presentation at ictus was no significant differences in mortality and outcome. Most studies are conflicting regarding the association of VAI and VAP with increased mortality and worse neurological outcome. While some studies showed a significant increase in mortality, costs, and length of stay (FRONTERA *et al.*, 2008b; MURTHY *et al.*, 2016b; SAVARDEKAR *et al.*, 2013), others report no difference in mortality, only an impact on cost and length of hospital stay (CHATZI *et al.*, 2014; XUE *et al.*, 2020). One possible reason for this difference, in addition to the difference in patient severity and the diagnostic criteria for VAI and VAP, is the heterogeneity of the patients studied (although most of them have SAH, some studies include VAI and VAP in patients with hemorrhagic stroke and trauma).

Different from high-income countries series (BOTA *et al.*, 2005b; HOOGMOED *et al.*, 2017), we found just bacillus gram negatives, following the predominant nosocomial prevalent pathogens in low and middle-income countries. Cells and biochemical profiles had a decisive play in a correct diagnosis.

Our study has limitations. First, both institutions are reference centers, and most patients are admitted after 24h from ictus. The delay in transfer may introduce selection bias, as patients with a very severe disease presentation, such as evidence of intracranial hypertension, may die before reaching our ICU. Second, the one-year follow-up data was acquired in just 202 VAI patients (74%), and 222 VAP patients (79%) (Table 3.4 and table 3.5). Third, diagnostic criteria for VAI and VAP were not homogenous among studies. Besides, confounders such as central fever, the neurologic injury itself, neurogenic pulmonary edema, aspiration injury and stress-induced myocardial depression may simulate VAI and VAP.

Several potential opportunities arise from better understanding the impact of VAI and VAP in patients with SAH. Future studies should aim at novel and more accurate methods to improve VAI and VAP diagnosis such as early molecular detection of bacteria in the blood, LCR, or monitoring of blood biomarkers (e.g., procalcitonin and C-reactive protein) (HOOGMOED *et al.*, 2017; OCONNOR *et al.*, 2004). Also, strategies to prevent infections such as early administration of antibiotics in comatose patients may potentially reduce the incidence of VAP and benefit poor grade SAH patients (RIGHY *et al.*, 2017) and EVD bundle adoption to reduce VAI, respectively (CHATZI *et al.*, 2014).

Despite non-agreement studies, the trend is most recent ones have shown that mortality and functional outcome, possibly, is related to severity presentation and not because of VAI or VAP (CHATZI *et al.*, 2014; STEPHAN A. MAYER, M.D., 2008; XUE *et al.*, 2020). Nevertheless, it is still fundamental to reduce the risk of infectious complications to decrease length of stay and costs. Based on our results, we believe that improved diagnosis and optimal management of VAI and VAP in SAH patients may have an important impact on the health system, especially in low- and middle-income countries.

3.6 Conclusion

VAI and VAP are two of the most common infectious complications in SAH patients. This study did not find VAI or VAP as significant variable on mortality or functional outcome. Notwithstanding, understanding the risks of VAI and VAP, the correct diagnosis and applying preventive measures is essential to optimize treatment and costs on this serious disease such as SAH.

List of abbreviations

SAH - Aneurysmal subarachnoid hemorrhage

DCI - Delayed cerebral ischemia

SIRS – Systemic inflammatory response syndrome

ICU - Intensive Care Unit

CT - Computed tomography

GCS - Glasgow Coma Scale

WFNS - World Federation of Neurological Surgeons Scale

APACHE II - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

REDCap - Research Electronic Data Capture

CDC - Center for Disease Control and Prevention

mRs - Modified Rankin Scale

VAP - Ventilator-associated pneumonia

VAI - Ventriculostomy-associated infection

CSF - Cerebrospinal fluid

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The present study was approved by the Ethics Review Board of the Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases - Oswaldo Cruz Foundation (Rio de Janeiro) – reference number 52532815.4.0000.5262.

Consent for publication

Not applicable.

Availability of data and material

The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Funding

Not applicable.

Authors' contributions

MP and VS were responsible for data collection. RT, PK, BG, and CR were responsible for validation of the data. RT and CR were responsible for the statistical analysis and data interpretation. All authors contributed to writing and editing the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

The authors would like to express their acknowledgement of the significant contributions, as advisors, of Professors André Miguel Japiassú, Viviane Veiga and Rodrigo Amâncio.

REFERENCES

- ABULHASAN, Y. B.; ALABDULRAHEEM, N.; SCHILLER, I.; RACHEL, S. P.; DENDUKURI, N.; ANGLE, M. R.; FRENETTE, C. Health Care-Associated Infections after Subarachnoid Hemorrhage. **World Neurosurgery**, v. 115, p. e393–e403, jul. 2018a. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.04.061>.
- ABULHASAN, Y. B.; ALABDULRAHEEM, N.; SCHILLER, I.; RACHEL, S. P.; DENDUKURI, N.; ANGLE, M. R.; FRENETTE, C. Health Care-Associated Infections after Subarachnoid Hemorrhage. **World Neurosurgery**, v. 115, p. e393–e403, jul. 2018b. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.04.061>.
- ALCÓN, A.; FÀBREGAS, N.; TORRES, A. Pathophysiology of Pneumonia. **Clinics in Chest Medicine**, v. 26, n. 1, p. 39–46, mar. 2005. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2004.10.013>.
- BAGGIO, J. A. O.; SANTOS-PONTELLI, T. E. G.; COUGO-PINTO, P. T.; CAMILO, M.; SILVA, N. F.; ANTUNES, P.; MACHADO, L.; LEITE, J. P.; PONTES-NETO, O. M. Validation of a structured interview for telephone assessment of the modified Rankin Scale in Brazilian stroke patients. **Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)**, v. 38, n. 4, p. 297–301, 2014. <https://doi.org/10.1159/000367646>.
- BANKS, J. T.; BHARARA, S.; TUBBS, R. S.; WOLFF, C. L.; GILLESPIE, G. Y.; MARKERT, J. M.; BLOUNT, J. P. Polymerase chain reaction for the rapid detection of cerebrospinal fluid shunt or ventriculostomy infections. **Neurosurgery**, v. 57, n. 6, p. 1237–1243; discussion 1237-1243, dez. 2005. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000186038.98817.72>.
- BARI, M. E.; HAIDER, G.; MALIK, K.; WAQAS, M.; MAHMOOD, S. F.; SIDDIQUI, M. Outcomes of post-neurosurgical ventriculostomy-associated infections. **Surgical Neurology International**, v. 8, p. 124, 21 jun. 2017. https://doi.org/10.4103/sni.sni_440_16.
- BEKAERT, M.; TIMSIT, J.-F.; VANSTEELENDT, S.; DEPUYDT, P.; VÉSIN, A.; GARROUSTE-ORGEAS, M.; DECRUYENAERE, J.; CLEC'H, C.; AZOULAY, E.; BENOIT, D.; OUTCOMEREA STUDY GROUP. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 184, n. 10, p. 1133–1139, 15 nov. 2011. <https://doi.org/10.1164/rccm.201105-0867OC>.
- BOLUIJT, J.; MEIJERS, J. C.; RINKEL, G. J.; VERGOUWEN, M. D. Hemostasis and fibrinolysis in delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 35, n. 5, p. 724–733, maio 2015. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.13>.
- BOTA, D. P.; LEFRANC, F.; VILALLOBOS, H. R.; BRIMIOULLE, S.; VINCENT, J.-L. Ventriculostomy-related infections in critically ill patients: a 6-year experience. **Journal of Neurosurgery**, v. 103, n. 3, p. 468–472, set. 2005a. <https://doi.org/10.3171/jns.2005.103.3.0468>.
- BOTA, D. P.; LEFRANC, F.; VILALLOBOS, H. R.; BRIMIOULLE, S.; VINCENT, J.-L. Ventriculostomy-related infections in critically ill patients: a 6-year experience. **Journal of Neurosurgery**, v. 103, n. 3, p. 468–472, set. 2005b. <https://doi.org/10.3171/jns.2005.103.3.0468>.

BURNS, S. K.; BREWER, K. J.; JENKINS, C.; MILLER, S. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Vasospasm. **AACN advanced critical care**, v. 29, n. 2, p. 163–174, 2018. <https://doi.org/10.4037/aacnacc2018491>.

CABRAL, N. L.; GONÇALVES, A. R. R.; LONGO, A. L.; MORO, C. H. C.; COSTA, G.; AMARAL, C. H.; FONSECA, L. a. M.; ELUF-NETO, J. Incidence of stroke subtypes, prognosis and prevalence of risk factors in Joinville, Brazil: a 2 year community based study. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 80, n. 7, p. 755–761, jul. 2009. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.172098>.

CAHILL, J.; CAHILL, W. J.; CALVERT, J. W.; CALVERT, J. H.; ZHANG, J. H. Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. **Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism**, v. 26, n. 11, p. 1341–1353, nov. 2006. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600283>.

CATAPANO, J. S.; RUBEL, N. C.; VELJANOSKI, D.; FARBER, S. H.; WHITING, A. C.; MORGAN, C. D.; BRIGEMAN, S.; LAWTON, M. T.; ZABRAMSKI, J. M. Standardized Ventriculostomy Protocol without an Occlusive Dressing: Results of an Observational Study in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. **World Neurosurgery**, v. 131, p. e433–e440, nov. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.07.183>.

CATAPANO, J. S.; ZEOLI, T.; FRISOLI, F. A.; BURK-HARDT, J.-K.; LAWTON, M. T. Long-Term Independence in Older Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial. **World Neurosurgery**, v. 147, p. e98–e104, mar. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.11.139>.

CHATZI, M.; KARVOUNIARIS, M.; MAKRIS, D.; TSIMITREA, E.; GATOS, C.; TASIOU, A.; MANTZARLIS, K.; FOUNTAS, K. N.; ZAKYNTHINOS, E. Bundle of Measures for External Cerebral Ventricular Drainage-Associated Ventriculitis*: **Critical Care Medicine**, v. 42, n. 1, p. 66–73, jan. 2014. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31829a70a5>.

CHEN, S.; LUO, J.; REIS, C.; MANAENKO, A.; ZHANG, J. Hydrocephalus after Subarachnoid Hemorrhage: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. **BioMed Research International**, v. 2017, p. 8584753, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/8584753>.

CINOTTI, R.; DORDONNAT-MOYNARD, A.; FEUILLET, F.; ROQUILLY, A.; RONDEAU, N.; LEPELLETIER, D.; CAILLON, J.; ASSERAY, N.; BLANLOEIL, Y.; ROZEC, B.; ASEHNOUNE, K. Risk factors and pathogens involved in early ventilator-acquired pneumonia in patients with severe subarachnoid hemorrhage. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 33, n. 5, p. 823–830, maio 2014. <https://doi.org/10.1007/s10096-013-2020-8>.

CITERIO, G.; SIGNORINI, L.; BRONCO, A.; VARGIOLU, A.; ROTA, M.; LATRONICO, N.; INFEZIONI LIQUORALI CATETERE CORRELATE STUDY INVESTIGATORS. External Ventricular and Lumbar Drain Device Infections in ICU Patients: A Prospective Multicenter Italian Study. **Critical Care Medicine**, v. 43, n. 8, p. 1630–1637, ago. 2015. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001019>.

- CLAASSEN, J.; BERNARDINI, G. L.; KREITER, K.; BATES, J.; DU, Y. E.; COPELAND, D.; CONNOLLY, E. S.; MAYER, S. A. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. **Stroke**, v. 32, n. 9, p. 2012–2020, set. 2001. <https://doi.org/10.1161/hs0901.095677>.
- DE ROOIJ, N. K.; LINN, F. H. H.; VAN DER PLAS, J. A.; ALGRA, A.; RINKEL, G. J. E. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 78, n. 12, p. 1365–1372, dez. 2007. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.117655>.
- DETTENKOFER, M.; EBNER, W.; ELS, T.; BABIKIR, R.; LÜCKING, C.; PELZ, K.; RÜDEN, H.; DASCHNER, F. Surveillance of nosocomial infections in a neurology intensive care unit. **Journal of Neurology**, v. 248, n. 11, p. 959–964, nov. 2001. <https://doi.org/10.1007/s004150170048>.
- DHAR, R.; SCALFANI, M. T.; BLACKBURN, S.; ZAZULIA, A. R.; VIDEEN, T.; DIRINGER, M. Relationship between angiographic vasospasm and regional hypoperfusion in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Stroke**, v. 43, n. 7, p. 1788–1794, jul. 2012. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.646836>.
- DING, C.-Y.; PENG, L.; LIN, Y.-X.; YU, L.-H.; WANG, D.-L.; KANG, D.-Z. Elevated Lactate Dehydrogenase Level Predicts Postoperative Pneumonia in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. **World Neurosurgery**, v. 129, p. e821–e830, set. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.06.041>.
- DOS SANTOS, S. C.; FORTES LIMA, T. T.; LUNARDI, L. W.; STEFANI, M. A. External Ventricular Drain–Related Infection in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. **World Neurosurgery**, v. 99, p. 580–583, mar. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.12.071>.
- ETMINAN, N.; CHANG, H.-S.; HACKENBERG, K.; DE ROOIJ, N. K.; VERGOUWEN, M. D. I.; RINKEL, G. J. E.; ALGRA, A. Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA neurology**, v. 76, n. 5, p. 588–597, 1 maio 2019. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.0006>.
- FEIGIN, V. L.; LAWES, C. M.; BENNETT, D. A.; BARKER-COLLO, S. L.; PARAG, V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. **The Lancet Neurology**, v. 8, n. 4, p. 355–369, abr. 2009. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70025-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70025-0).
- FLYNN, L.; ANDREWS, P. Advances in the understanding of delayed cerebral ischaemia after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. **F1000Research**, v. 4, p. F1000 Faculty Rev-1200, 2 nov. 2015. <https://doi.org/10.12688/f1000research.6635.1>.
- FOREMAN, P. M.; CHUA, M.; HARRIGAN, M. R.; FISHER, W. S.; VYAS, N. A.; LIPSKY, R. H.; WALTERS, B. C.; TUBBS, R. S.; SHOJA, M. M.; GRIESSENAUER, C. J. Association of nosocomial infections with delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Journal of Neurosurgery**, v. 125, n. 6, p. 1383–1389, dez. 2016. <https://doi.org/10.3171/2015.10.JNS151959>.
- FRONTERA, J. A.; FERNANDEZ, A.; SCHMIDT, J. M.; CLAASSEN, J.; WARTENBERG, K. E.; BADJATIA, N.; PARRA, A.; CONNOLLY, E. S.; MAYER, S. A. Impact of

nosocomial infectious complications after subarachnoid hemorrhage. **Neurosurgery**, v. 62, n. 1, p. 80–87; discussion 87, jan. 2008a.

<https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000311064.18368.EA>.

FRONTERA, J. A.; FERNANDEZ, A.; SCHMIDT, J. M.; CLAASSEN, J.; WARTENBERG, K. E.; BADJATIA, N.; PARRA, A.; CONNOLLY, E. S.; MAYER, S. A. Impact of nosocomial infectious complications after subarachnoid hemorrhage. **Neurosurgery**, v. 62, n. 1, p. 80–87; discussion 87, jan. 2008b.

<https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000311064.18368.EA>.

FRONTERA, J. A.; FERNANDEZ, A.; SCHMIDT, J. M.; CLAASSEN, J.; WARTENBERG, K. E.; BADJATIA, N.; PARRA, A.; CONNOLLY, E. S.; MAYER, S. A. Impact of nosocomial infectious complications after subarachnoid hemorrhage. **Neurosurgery**, v. 62, n. 1, p. 80–87; discussion 87, jan. 2008c.

<https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000311064.18368.EA>.

GARTON, T.; KEEP, R. F.; WILKINSON, D. A.; STRAHLE, J. M.; HUA, Y.; GARTON, H. J. L.; XI, G. Intraventricular Hemorrhage: the Role of Blood Components in Secondary Injury and Hydrocephalus. **Translational Stroke Research**, v. 7, n. 6, p. 447–451, dez. 2016.

<https://doi.org/10.1007/s12975-016-0480-8>.

GIOTTA LUCIFERO, A.; BALDONCINI, M.; BRUNO, N.; GALZIO, R.; HERNESNIEMI, J.; LUZZI, S. Shedding the Light on the Natural History of Intracranial Aneurysms: An Updated Overview. **Medicina**, v. 57, n. 8, p. 742, 22 jul. 2021.

<https://doi.org/10.3390/medicina57080742>.

GONÇALVES, B.; KURTZ, P.; TURON, R.; SANTOS, T.; PRAZERES, M.; RIGHY, C.; BOZZA, F. A. Incidence and impact of sepsis on long-term outcomes after subarachnoid hemorrhage: a prospective observational study. **Annals of Intensive Care**, v. 9, n. 1, p. 94, dez. 2019. <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0562-3>.

GOZAL, Y. M.; FARLEY, C. W.; HANSEMAN, D. J.; HARWELL, D.; MAGNER, M.; ANDALUZ, N.; SHUTTER, L. Ventriculostomy-associated infection: a new, standardized reporting definition and institutional experience. **Neurocritical Care**, v. 21, n. 1, p. 147–151, ago. 2014. <https://doi.org/10.1007/s12028-013-9936-9>.

GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF ADULTS WITH HOSPITAL-ACQUIRED, VENTILATOR-ASSOCIATED, AND HEALTHCARE-ASSOCIATED PNEUMONIA. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 171, n. 4, p. 388–416, 15 fev. 2005. <https://doi.org/10.1164/rccm.200405-644ST>.

HERSH, E. H.; YAEGER, K. A.; NEIFERT, S. N.; KIM, J.; DANGAYACH, N. S.; WEISS, N. Patterns of Health Care Costs Due to External Ventricular Drain Infections. **World Neurosurgery**, v. 128, p. e31–e37, ago. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.03.197>.

HONDA, H.; JONES, J. C.; CRAIGHEAD, M. C.; DIRINGER, M. N.; DACEY, R. G.; WARREN, D. K. Reducing the incidence of intraventricular catheter-related ventriculitis in the neurology-neurosurgical intensive care unit at a tertiary care center in St Louis, Missouri: an 8-year follow-up study. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 31, n. 10, p. 1078–1081, out. 2010. <https://doi.org/10.1086/656377>.

HOOGMOED, J.; VAN DE BEEK, D.; COERT, B. A.; HORN, J.; VANDERTOP, W. P.; VERBAAN, D. Clinical and Laboratory Characteristics for the Diagnosis of Bacterial Ventriculitis After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. **Neurocritical Care**, v. 26, n. 3, p. 362–370, jun. 2017. <https://doi.org/10.1007/s12028-016-0345-8>.

HUANG, J.; VAN GELDER, J. M. The probability of sudden death from rupture of intracranial aneurysms: a meta-analysis. **Neurosurgery**, v. 51, n. 5, p. 1101–1105; discussion 1105-1107, nov. 2002. <https://doi.org/10.1097/00006123-200211000-00001>.

HUNTER, J. D. Ventilator associated pneumonia. **BMJ**, v. 344, seq. Clinical Review, p. e3325, 29 maio 2012. <https://doi.org/10.1136/bmj.e3325>.

JOHNSTON, S. C.; SELVIN, S.; GRESS, D. R. The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. **Neurology**, v. 50, n. 5, p. 1413–1418, 1 maio 1998. <https://doi.org/10.1212/WNL.50.5.1413>.

KALANURIA, A. A.; FELLERMAN, D.; NYQUIST, P.; GEOCADIN, R.; KOWALSKI, R. G.; NUSSENBLATT, V.; RAJARATHINAM, M.; ZIAI, W. Variability in Diagnosis and Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia in Neurocritical Care Patients. **Neurocritical Care**, v. 23, n. 1, p. 44–53, ago. 2015. <https://doi.org/10.1007/s12028-015-0109-x>.

KANAT, A.; TURKMENOGLU, O.; AYDIN, M. D.; YOLAS, C.; AYDIN, N.; GURSAN, N.; TUMKAYA, L.; DEMIR, R. Toward changing of the pathophysiologic basis of acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage: a preliminary experimental study. **World Neurosurgery**, v. 80, n. 3–4, p. 390–395, out. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.12.020>.

KO, R.-E.; MIN, K. H.; HONG, S.-B.; BAEK, A.-R.; LEE, H.-K.; CHO, W. H.; KIM, C.; CHANG, Y.; LEE, S.-S.; OH, J. Y.; LEE, H. B.; BAE, S.; MOON, J. Y.; YOO, K. H.; JEON, K.; KOREAN HAP/VAP STUDY GROUP. Characteristics, Management, and Clinical Outcomes of Patients with Hospital-Acquired and Ventilator-Associated Pneumonia: A Multicenter Cohort Study in Korea. **Tuberculosis and Respiratory Diseases**, v. 84, n. 4, p. 317–325, out. 2021. <https://doi.org/10.4046/trd.2021.0018>.

KUSAKA, G.; ISHIKAWA, M.; NANDA, A.; GRANGER, D. N.; ZHANG, J. H. Signaling Pathways for Early Brain Injury after Subarachnoid Hemorrhage. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 24, n. 8, p. 916–925, 1 ago. 2004. <https://doi.org/10.1097/01.WCB.0000125886.48838.7E>.

KUUSINEN, P.; ALA-KOKKO, T.; JARTTI, A.; AHVENJARVI, L.; SAYNAJAKANGAS, P.; OHTONEN, P.; SYRJALA, H. The Occurrence of Pneumonia Diagnosis Among Neurosurgical Patients: The Definition Matters. **Neurocritical Care**, v. 16, n. 1, p. 123–129, fev. 2012. <https://doi.org/10.1007/s12028-011-9570-3>.

LABAN, K. G.; RINKEL, G. J. E.; VERGOUWEN, M. D. I. Nosocomial Infections after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Time Course and Causative Pathogens. **International Journal of Stroke**, v. 10, n. 5, p. 763–766, jul. 2015a. <https://doi.org/10.1111/ijss.12494>.

LABAN, K. G.; RINKEL, G. J. E.; VERGOUWEN, M. D. I. Nosocomial infections after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: time course and causative pathogens. **International**

Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society, v. 10, n. 5, p. 763–766, jul. 2015b. <https://doi.org/10.1111/ijss.12494>.

LOTUFO, P. A.; BENSENOR, I. J. M. Race and stroke mortality in Brazil. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. 6, p. 1201–1204, dez. 2013. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047004890>.

MACDONALD, R. L.; SCHWEIZER, T. A. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. **The Lancet**, v. 389, n. 10069, p. 655–666, fev. 2017. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30668-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30668-7).

MAGILL, S. S.; KLOMPAS, M.; BALK, R.; BURNS, S. M.; DEUTSCHMAN, C. S.; DIEKEMA, D.; FRIDKIN, S.; GREENE, L.; GUH, A.; GUTTERMAN, D.; HAMMER, B.; HENDERSON, D.; HESS, D. R.; HILL, N. S.; HORAN, T.; KOLLEF, M.; LEVY, M.; SEPTIMUS, E.; VANANTWERPEN, C.; ... LIPSETT, P. Developing a new, national approach to surveillance for ventilator-associated events. **American Journal of Critical Care: An Official Publication, American Association of Critical-Care Nurses**, v. 22, n. 6, p. 469–473, nov. 2013a. <https://doi.org/10.4037/ajcc2013893>.

MAGILL, S. S.; KLOMPAS, M.; BALK, R.; BURNS, S. M.; DEUTSCHMAN, C. S.; DIEKEMA, D.; FRIDKIN, S.; GREENE, L.; GUH, A.; GUTTERMAN, D.; HAMMER, B.; HENDERSON, D.; HESS, D. R.; HILL, N. S.; HORAN, T.; KOLLEF, M.; LEVY, M.; SEPTIMUS, E.; VANANTWERPEN, C.; ... LIPSETT, P. Developing a new, national approach to surveillance for ventilator-associated events. **American Journal of Critical Care: An Official Publication, American Association of Critical-Care Nurses**, v. 22, n. 6, p. 469–473, nov. 2013b. <https://doi.org/10.4037/ajcc2013893>.

MUEHLSCHLEGEL, S. Subarachnoid Hemorrhage. **Continuum (Minneapolis, Minn.)**, v. 24, n. 6, p. 1623–1657, dez. 2018. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000679>.

MURTHY, S. B.; MORADIYA, Y.; SHAH, J.; HANLEY, D. F.; ZIAI, W. C. Incidence, Predictors, and Outcomes of Ventriculostomy-Associated Infections in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. **Neurocritical Care**, v. 24, n. 3, p. 389–396, jun. 2016a. <https://doi.org/10.1007/s12028-015-0199-5>.

MURTHY, S. B.; MORADIYA, Y.; SHAH, J.; HANLEY, D. F.; ZIAI, W. C. Incidence, Predictors, and Outcomes of Ventriculostomy-Associated Infections in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. **Neurocritical Care**, v. 24, n. 3, p. 389–396, jun. 2016b. <https://doi.org/10.1007/s12028-015-0199-5>.

NIEUWKAMP, D. J.; SETZ, L. E.; ALGRA, A.; LINN, F. H.; DE ROOIJ, N. K.; RINKEL, G. J. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. **The Lancet Neurology**, v. 8, n. 7, p. 635–642, jul. 2009. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70126-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70126-7).

CONNOR, E.; VENKATESH, B.; MASHONGONYIKA, C.; LIPMAN, J.; HALL, J.; THOMAS, P. Serum procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis and outcome in patients with neurotrauma and subarachnoid haemorrhage. **Anaesthesia and Intensive Care**, v. 32, n. 4, p. 465–470, ago. 2004. <https://doi.org/10.1177/0310057X0403200402>.

OKAZAKI, T.; KURODA, Y. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: intensive care for improving neurological outcome. **Journal of Intensive Care**, v. 6, p. 28, 8 maio 2018. <https://doi.org/10.1186/s40560-018-0297-5>.

OSGOOD, M. L. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Review of the Pathophysiology and Management Strategies. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 21, n. 9, p. 50, 26 jul. 2021. <https://doi.org/10.1007/s11910-021-01136-9>.

PAPAZIAN, L.; KLOMPAS, M.; LUYT, C.-E. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 5, p. 888–906, 1 maio 2020. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05980-0>.

POBLETE, R.; ZHENG, L.; RAGHAVAN, R.; CEN, S.; AMAR, A.; SANOSSIAN, N.; MACK, W.; KIM-TENSER, M. Trends in Ventriculostomy-Associated Infections and Mortality in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Data From the Nationwide Inpatient Sample. **World Neurosurgery**, v. 99, p. 599–604, mar. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.12.073>.

PRASS, K.; MEISEL, C.; HÖFLICH, C.; BRAUN, J.; HALLE, E.; WOLF, T.; RUSCHER, K.; VICTOROV, I. V.; PRILLER, J.; DIRNAGL, U.; VOLK, H.-D.; MEISEL, A. Stroke-induced Immunodeficiency Promotes Spontaneous Bacterial Infections and Is Mediated by Sympathetic Activation Reversal by Poststroke T Helper Cell Type 1–like Immunostimulation. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 198, n. 5, p. 725–736, 1 set. 2003. <https://doi.org/10.1084/jem.20021098>.

REPORT OF WORLD FEDERATION OF NEUROLOGICAL SURGEONS COMMITTEE ON A UNIVERSAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE GRADING SCALE. **Journal of Neurosurgery**, v. 68, n. 6, jun. 1988. DOI 10.3171/jns.1988.68.6.0985. Disponível em: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/68/6/article-jns.1988.68.6.0985.xml.xml>. Acesso em: 13 fev. 2022.

REYES, M. M.; MUNIGALA, S.; CHURCH, E. L.; KULIK, T. B.; KEYROUZ, S. G.; ZIPFEL, G. J.; WARREN, D. K. Comparing External Ventricular Drains-Related Ventriculitis Surveillance Definitions. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 38, n. 5, p. 574–579, maio 2017. <https://doi.org/10.1017/ice.2017.21>.

RIGHY, C.; DO BRASIL, P. E. A.; VALLÉS, J.; BOZZA, F. A.; MARTIN-LOECHES, I. Systemic antibiotics for preventing ventilator-associated pneumonia in comatose patients: a systematic review and meta-analysis. **Annals of Intensive Care**, v. 7, n. 1, p. 67, dez. 2017. <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0291-4>.

ROQUILLY, A.; TORRES, A.; VILLADANGOS, J. A.; NETEA, M. G.; DICKSON, R.; BECHER, B.; ASEHNOUNE, K. Pathophysiological role of respiratory dysbiosis in hospital-acquired pneumonia. **The Lancet. Respiratory Medicine**, v. 7, n. 8, p. 710–720, ago. 2019. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30140-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30140-7).

SARRAFZADEH, A.; SCHLENK, F.; MEISEL, A.; DREIER, J.; VAJKOCZY, P.; MEISEL, C. Immunodepression after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Stroke**, v. 42, n. 1, p. 53–58, jan. 2011a. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.594705>.

SARRAFZADEH, A.; SCHLENK, F.; MEISEL, A.; DREIER, J.; VAJKOCZY, P.; MEISEL, C. Immunodepression after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Stroke**, v. 42, n. 1, p. 53–58, jan. 2011b. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.594705>.

SAVARDEKAR, A.; GYURMEY, T.; AGARWAL, R.; PODDER, S.; MOHINDRA, S.; GUPTA, S. K.; CHHABRA, R. Incidence, risk factors, and outcome of postoperative pneumonia after microsurgical clipping of ruptured intracranial aneurysms. **Surgical Neurology International**, v. 4, p. 24, 2013. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.107894>.

SEHBA, F. A.; HOU, J.; PLUTA, R. M.; ZHANG, J. H. The Importance of Early Brain Injury after Subarachnoid Hemorrhage. **Progress in Neurobiology**, v. 97, n. 1, p. 14–37, abr. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2012.02.003>.

SIRVENT, J. M.; TORRES, A.; VIDAUR, L.; ARMENGOL, J.; DE BATLLE, J.; BONET, A. Tracheal colonisation within 24 h of intubation in patients with head trauma: risk factor for developing early-onset ventilator-associated pneumonia. **Intensive Care Medicine**, v. 26, n. 9, p. 1369–1372, set. 2000. <https://doi.org/10.1007/s001340000611>.

SPALDING, M. C.; CRIPPS, M. W.; MINSHALL, C. T. Ventilator-Associated Pneumonia. **Critical Care Clinics**, v. 33, n. 2, p. 277–292, abr. 2017a. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2016.12.009>.

SPALDING, M. C.; CRIPPS, M. W.; MINSHALL, C. T. Ventilator-Associated Pneumonia. **Critical Care Clinics**, v. 33, n. 2, p. 277–292, abr. 2017b. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2016.12.009>.

STEPHAN A. MAYER, M.D., J. A. F., M. D. Impact of Nosocomial Infectious Complications after Subarachnoid Hemorrhage.pdf. v. 62, p. 80–87, jan. 2008. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000296981.54288.C9>.

STEVENS, E. A.; PALAVECINO, E.; SHERERTZ, R. J.; SHIHABI, Z.; COUTURE, D. E. Effects of antibiotic-impregnated external ventricular drains on bacterial culture results: an in vitro analysis. **Journal of Neurosurgery**, v. 113, n. 1, p. 86–92, jul. 2010. <https://doi.org/10.3171/2009.10.JNS09565>.

SWOBODA, S. M.; DIXON, T.; LIPSETT, P. A. Can the clinical pulmonary infection score impact ICU antibiotic days? **Surgical Infections**, v. 7, n. 4, p. 331–339, ago. 2006. <https://doi.org/10.1089/sur.2006.7.331>.

TAUFIQUE, Z.; MAY, T.; MEYERS, E.; FALO, C.; MAYER, S. A.; AGARWAL, S.; PARK, S.; CONNOLLY, E. S.; CLAASSEN, J.; SCHMIDT, J. M. Predictors of Poor Quality of Life 1 Year After Subarachnoid Hemorrhage. **Neurosurgery**, v. 78, n. 2, p. 256–264, fev. 2016. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001042>.

TEASDALE, G.; JENNETT, B. Assessment and prognosis of coma after head injury. **Acta Neurochirurgica**, v. 34, n. 1–4, p. 45–55, mar. 1976. <https://doi.org/10.1007/BF01405862>.

TRUELSEN, T.; BONITA, R.; DUNCAN, J.; ANDERSON, N. E.; MEE, E. Changes in subarachnoid hemorrhage mortality, incidence, and case fatality in New Zealand between 1981-1983 and 1991-1993. **Stroke**, v. 29, n. 11, p. 2298–2303, nov. 1998. <https://doi.org/10.1161/01.str.29.11.2298>.

TUNKEL, A. R.; HASBUN, R.; BHIMRAJ, A.; BYERS, K.; KAPLAN, S. L.; SCHELD, W. M.; VAN DE BEEK, D.; BLECK, T. P.; GARTON, H. J. L.; ZUNT, J. R. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis*. **Clinical Infectious Diseases**, v. 64, n. 6, p. e34–e65, 15 mar. 2017. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw861>.

VAN GIJN, J.; KERR, R. S.; RINKEL, G. J. Subarachnoid haemorrhage. **The Lancet**, v. 369, n. 9558, p. 306–318, jan. 2007. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60153-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60153-6).

VAN SWIETEN, J. C.; KOUDSTAAL, P. J.; VISSER, M. C.; SCHOUTEN, H. J.; VAN GIJN, J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. **Stroke**, v. 19, n. 5, p. 604–607, maio 1988. <https://doi.org/10.1161/01.str.19.5.604>.

VERGOUWEN, M. D. I.; ILODIGWE, D.; MACDONALD, R. L. Cerebral Infarction After Subarachnoid Hemorrhage Contributes to Poor Outcome by Vasospasm-Dependent and -Independent Effects. **Stroke**, v. 42, n. 4, p. 924–929, 1 abr. 2011. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.597914>.

VINCENT, J.-L.; BIHARI, D. J.; SUTER, P. M.; BRUINING, H. A.; WHITE, J.; NICOLAS-CHANOIN, M.-H.; WOLFF, M.; SPENCER, R. C.; HEMMER, M. The Prevalence of Nosocomial Infection in Intensive Care Units in Europe: Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. **JAMA**, v. 274, n. 8, p. 639–644, 23 ago. 1995. <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03530080055041>.

WIDÉN, J.; ERIKSSON, B.-M.; RONNE-ENGSTRÖM, E.; ENBLAD, P.; WESTMAN, G. Ventriculostomy-related infections in subarachnoid hemorrhage patients—a retrospective study of incidence, etiology, and antimicrobial therapy. **Acta Neurochirurgica**, v. 159, n. 2, p. 317–323, 2017. <https://doi.org/10.1007/s00701-016-3039-2>.

WONG, C. H. Y.; JENNE, C. N.; LEE, W.-Y.; LÉGER, C.; KUBES, P. Functional Innervation of Hepatic iNKT Cells Is Immunosuppressive Following Stroke. **Science**, 7 out. 2011. DOI 10.1126/science.1210301. Disponível em: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.1210301>. Acesso em: 26 dez. 2021.

XUE, L. Y.; GAOWA, S.; WANG, W.; ZHAO, F.; ZHU, H. C.; YU, X. Y.; GONG, Y. Ventilator-associated pneumonia in patients with cerebral hemorrhage: Impact on mortality and microbiological characterization. **Medicina Clinica**, v. 154, n. 10, p. 400–405, 22 maio 2020. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.01.003>.

ZAKHARKINA, T.; MARTIN-LOECHES, I.; MATAMOROS, S.; POVOA, P.; TORRES, A.; KASTELIJN, J. B.; HOFSTRA, J. J.; DE WEVER, B.; DE JONG, M.; SCHULTZ, M. J.; STERK, P. J.; ARTIGAS, A.; BOS, L. D. J. The dynamics of the pulmonary microbiome during mechanical ventilation in the intensive care unit and the association with occurrence of pneumonia. **Thorax**, v. 72, n. 9, p. 803–810, set. 2017. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209158>.

ZOLLDANN, D.; THIEX, R.; HÄFNER, H.; WAITSCHIES, B.; LÜTTICKEN, R.; LEMMEN, S. W. Periodic surveillance of nosocomial infections in a neurosurgery intensive care unit. **Infection**, v. 33, n. 3, p. 115–121, jun. 2005. <https://doi.org/10.1007/s15010-005-3070-3>.

3.8 Tables and figures

Table 3.1 – EVD patient demographics and baseline characteristics

	All patients w/ EVD	VAI	Non-VAI	p
	274	129 (47%)	145 (53%)	
Median age (quartile range)	55 (46,63)	54 (45, 63)	55 (46, 65)	
Female	198 (72%)	96 (74%)	102 (70%)	p>0,05
Arterial hypertension	174 (64%)	87 (67%)	87 (60%)	p>0,05
Diabetes mellitus	26 (11%)	12 (9%)	14 (10%)	p>0,05
Alcoholism	29 (11%)	10 (8%)	19 (13%)	p>0,05
Smoking	118 (43%)	56 (43%)	62 (43%)	p>0,05
WFNS grade (I – V) *				
I	71 (26%)	39 (30%)	32 (22%)	
II	54 (20%)	27 (21%)	27 (19%)	p>0,05
III	15 (5%)	6 (5%)	9 (6%)	p>0,05
IV	65 (24%)	31 (24%)	34 (23%)	p>0,05
V	63 (23%)	22 (17%)	41 (28%)	p<0,05
Poor grade (IV e V)	128 (47%)	53 (41%)	75 (52%)	p>0,05
Good grade (I, II e III)	140 (51%)	72 (56%)	68 (47%)	p>0,05
Modified Fisher (0 – 4) †				
0 e 1	27 (10%)	7 (5%)	20 (14%)	
2	35 (13%)	15 (12%)	20 (14%)	p>0,05
3	80 (29%)	37 (29%)	43 (30%)	p>0,05

4	125 (46%)	66 (51%)	59 (41%)	p<0,05
2, 3 e 4	240 (88%)	116 (90%)	122 (84%)	p<0,05
Hydrocephalus	179 (65%)	80 (62%)	99(68%)	p>0,05
Mechanical Ventilation	180 (66%)	81 (63%)	99 (68%)	p>0,05
Vasospasm	108 (40%)	54 (42%)	54 (37%)	p>0,05
Rebleeding	28 (10%)	13 (10%)	15 (10%)	p>0,05
Post-operative neurologic deterioration	73 (27%)	35 (27%)	38 (26%)	p>0,05
DCI	95 (35%)	43 (33%)	52 (36%)	p>0,05
Hospital mortality	104 (38%)	46 (36%)	58 (40%)	p>0,05
12-month mortality	124 (45%)	54 (42%)	70 (48%)	p>0,05
Poor outcome at discharge (modified Rankin 4-6)±	200 (73%)	95 (74%)	105 (72%)	p>0,05
Poor outcome at 12-month (modified Rankin 4-6)±	138 (50%)	62 (48%)	76 (52%)	p>0,05

* Compared with WFNS I

¶ Compared with mFs 0 e 1

± Compared with “Good outcome”

Table 3.2 – Mechanically ventilated patients demographics and baseline characteristics

	All patients in MV	VAP	Non-VAP	p
	281	72 (26%)	209 (74%)	
Median age	56 (48, 66)	56 (48, 68)	56 (47, 65)	
Female	211 (75%)	56 (76%)	155(75%)	p>0,05
Arterial hypertension	189 (67%)	59 (80%)	130 (63%)	p<0,05
Diabetes mellitus	29 (10%)	11 (15%)	18 (9%)	p>0,05
Alcoholism	28 (10%)	12 (16%)	16 (8%)	p<0,05
Smoking	104 (37%)	25 (34%)	79 (38%)	p>0,05
WFNS grade (I – V)				
I	59 (21%)	14 (19%)	45 (22%)	
II	55 (20%)	10 (14%)	45 (22%)	
III	21 (7%)	7 (9%)	14 (7%)	
IV	69 (25%)	15 (20%)	54 (26%)	
V	75 (27%)	28 (38%)	47 (23%)	
Good grade (I, II e III)	135 (48%)	31 (42%)	104 (50%)	p>0,05¶ / p<0,05*
Poor grade (IV e V)	144 (51%)	43 (58%)	101 (49%)	p>0,05€
Modified Fisher (0 – 4)±				
0	6 (2%)	2 (3%)	4 (2%)	
1	22 (8%)	7 (9%)	15 (7%)	p>0,05
2	32 (11%)	9 (12%)	23 (11%)	p>0,05

3	86 (30%)	21 (28%)	65 (32%)	p>0,05
4	129 (46%)	34 (46%)	95 (46%)	p>0,05
Hydrocephalus	142 (50%)	39 (53%)	103(50%)	p>0,05
Vasospasm	113 (40%)	29 (39%)	84 (41%)	p>0,05
Rebleeding	38 (13%)	12 (16%)	26 (13%)	p>0,05
Post-operative neurologic deterioration	183 (65%)	48 (65%)	135 (65%)	p>0,05
DCI	163 (58%)	48 (65%)	115 (56%)	p>0,05
Hospital mortality	129 (46%)	28 (38%)	101 (49%)	p>0,05
Poor outcome at discharge (modified Rankin 4-6)±	242 (86%)	66 (89%)	176 (85%)	p>0,05
12-month mortality	158 (56%)	38 (51%)	120 (58%)	p>0,05
Poor outcome at 12-month (modified Rankin 4-6)±	175 (62%)	45 (61%)	130 (63%)	p>0,05

¶ Compared with WFNS IV e V

* Compared with WFNS V

€ Compared with WFNS I

± Compared with com MF 0

Table 3.3 – LCR profile

	VAI	No-VAI	p
Median Glucose (IQ) †	67mg/dl (47, 82)	82mg/dl (65, 96)	p<0,05
Median Protein (IQ) †	165mg/dl (57, 157)	123mg/dl (34, 147)	p<0,05
Median Lactate (IQ) †	11mmol/L (3, 8)	4.3mmol/L (2, 5)	p<0,05
Median WBC count (IQ) †	1660 cells/mcL (88, 951)	296 cells/mcL (24, 177)	p<0,05

† Mann–Whitney U test

Table 3.4 EVD patients missing data

	All patients w/ EVD	On Discharge	One year follow up	p
	274	270 (99%)	202 (74%)	
Median age (quartile range)	55 (46, 63)	55 (46, 63)	55 (47, 63)	p>0,05
Female	198 (72%)	198 (73%)	146 (72%)	p>0,05
Arterial hypertension	174 (64%)	174 (64%)	87 (66%)	p<0,05
Diabetes mellitus	26 (11%)	26 (10%)	16 (8%)	p>0,05
Alcoholism	29 (11%)	28 (10%)	25 (12%)	p>0,05
Smoking	118 (43%)	118 (44%)	94 (47%)	p>0,05
WFNS grade (I – V)				
I	71 (26%)	71 (26%)	57 (28%)	p>0,05
II	54 (20%)	53 (20%)	31 (15%)	p>0,05
III	15 (5%)	15 (6%)	10 (5%)	p>0,05

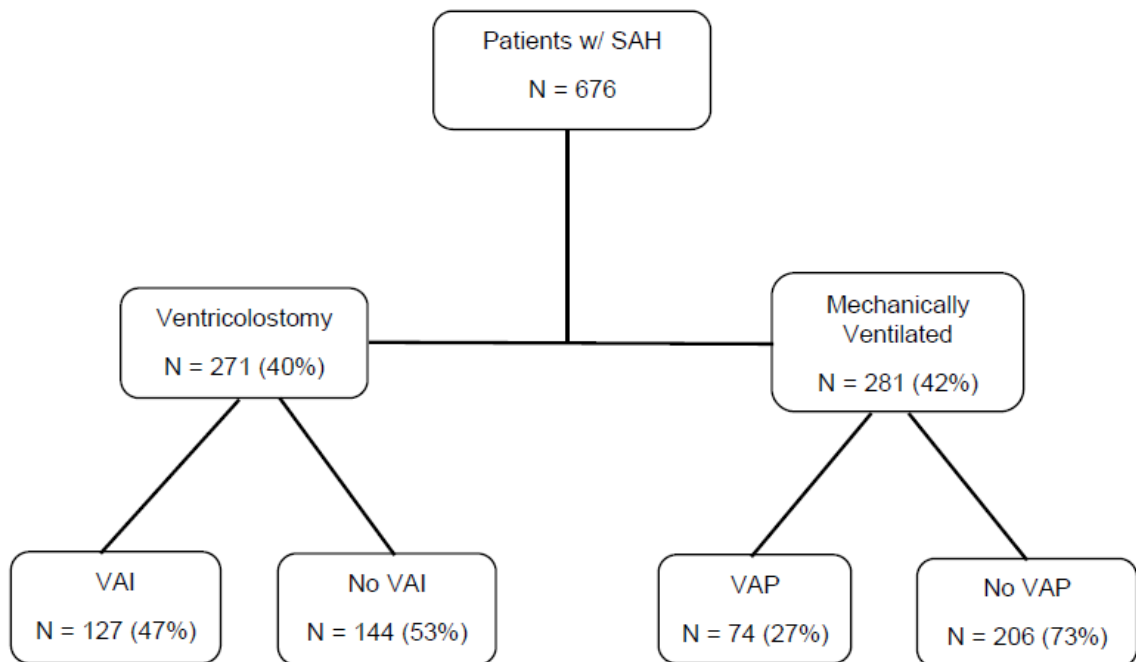
IV	65 (24%)	64 (23%)	50 (25%)	p>0,05
V	63 (23%)	63 (23%)	52 (26%)	p>0,05
Poor grade (IV e V)	128 (47%)	127 (47%)	102 (50%)	p>0,05
Good grade (I, II e III)	140 (51%)	139 (51%)	98 (49%)	p>0,05
Modified Fisher (0 – 4)				
0 e 1	27 (10%)	27 (10%)	13 (6%)	p>0,05
2	35 (13%)	35 (13%)	32 (16%)	p>0,05
3	80 (29%)	79 (29%)	60 (30%)	p>0,05
4	125 (46%)	125 (46%)	95 (47%)	p>0,05
2, 3 e 4	240 (88%)	239 (89%)	187 (93%)	p>0,05
Hydrocephalus	179 (65%)	179 (66%)	140(69%)	p>0,05
Mechanical Ventilation	180 (66%)	180 (67%)	146 (72%)	p>0,05
Vasospasm	108 (40%)	108 (40%)	85 (42%)	p>0,05
Rebleeding	28 (10%)	28 (10%)	24 (12%)	p>0,05
Post-operative neurologic deterioration	73 (27%)	73 (27%)	59 (29%)	p>0,05
DCI	95 (35%)	94 (35%)	77 (38%)	p>0,05

Table 3.5 MV patients missing data

	All patients in MV	On Discharge	One year follow up	p
	281	281 (100%)	222 (79%)	
Median age	56 (48, 66)	56 (48, 68)	56 (48, 66)	p>0,05
Female	211 (75%)	211 (75%)	166 (75%)	p>0,05
Arterial hypertension	189 (67%)	189 (67%)	151 (68%)	p>0,05
Diabetes mellitus	29 (10%)	29 (10%)	19 (9%)	p>0,05
Alcoholism	28 (10%)	28 (10%)	24 (11%)	p>0,05
Smoking	104 (37%)	104 (34%)	83 (37%)	p>0,05
WFNS grade (I – V)				
I	59 (21%)	45 (21%)	45 (20%)	p>0,05
II	55 (20%)	54 (20%)	36 (16%)	p>0,05
III	21 (7%)	21(7%)	17 (8%)	p>0,05
IV	69 (25%)	69 (25%)	58 (26%)	p>0,05
V	75 (27%)	75 (27%)	64 (29%)	p>0,05
Good grade (I, II e III)	135 (48%)	135 (48%)	98 (44%)	p>0,05
Poor grade (IV e V)	144 (51%)	144 (51%)	122 (55%)	p>0,05
Modified Fisher (0 – 4)				
0	6 (2%)	6 (2%)	4 (2%)	p>0,05
1	22 (8%)	22 (8%)	13 (6%)	p>0,05
2	32 (11%)	32 (11%)	29 (13%)	p>0,05
3	86 (30%)	86 (30%)	66 (30%)	p>0,05
4	129 (46%)	129 (46%)	106 (48%)	p>0,05

Hydrocephalus	142 (50%)	142 (50%)	119 (54%)	p>0,05
Vasospasm	113 (40%)	113 (40%)	88 (40%)	p>0,05
Rebleeding	38 (13%)	38 (13%)	32 (14%)	p>0,05
Post-operative neurologic deterioration	94 (33%)	94 (33%)	75 (34%)	p>0,05
DCI	113 (40%)	113 (40%)	93 (42%)	p>0,05

Figure 3.1 – Inclusion Flowchart



4 CONCLUSÕES

4.1 O Papel Da Infecções Na Hemorragia Subaracnoide

A hemorragia subaracnoide é um evento cerebrovascular agudo, grave, com consequências potencialmente devastadoras, incluindo altas mortalidade e incidência de sequelas neurológicas entre os sobreviventes. A mortalidade pode alcançar até 15% mesmo antes da internação e chegar a 40% a 45% em até 30 dias após o sangramento (FLYNN; ANDREWS, 2015; VAN GIJN; KERR; RINKEL, 2007).

Classicamente, a DCI tem sido descrita como o fator mais importante associado ao pior desfecho neurológico nos pacientes que sobrevivem ao evento inicial. Estudos mais recentemente, entretanto, mostram que as lesões decorrentes do sangramento inicial também tem sido associadas a um pior desfecho (MACDONALD; SCHWEIZER, 2017). Após a lesão inicial e durante o período de DCI, outro fator de potencial impacto na morbimortalidade são as complicações infecciosas (LABAN; RINKEL; VERGOUWEN, 2015b). As infecções são uma das complicações mais comuns após a ruptura do aneurisma com incidência variando de 14% a 36% (FRONTERA *et al.*, 2008c).

A HSA, dependendo da gravidade da apresentação do caso, pode desencadear uma resposta inflamatória local e sistêmica que, acrescida da heterogeneidade dos critérios diagnósticos das infecções nosocomiais, dificulta um correto estudo da incidência e do impacto destas nos desfechos. As infecções relacionadas a HSA mais comuns são as pneumonias (3% - 12%), infecções do trato urinário (3% - 9%), infecções de corrente sanguínea (1% - 2%) e as meningites/ventriculites (1% - 9%) (BOTA *et al.*, 2005b; DETTENKOFER *et al.*, 2001; ZOLLIDANN *et al.*, 2005).

Nesse estudo e na dissertação, apresentamos os resultados de uma coorte prospectiva de pacientes com HSA e que evoluíram com ventriculite associada ao cateter de derivação ventricular externa (VAD) e com pneumonia associada a ventilação mecânica (PAV) e as suas incidências nesse período de coleta, assim como o desfecho funcional e mortalidade durante a internação e em um ano.

4.2 Ventriculite Associada a Derivação Ventricular Externa (VAD) Na Hemorragia Subaracnoide

A incidência de VAD tem uma grande variação nos estudos (de 2,6% a 36%), provavelmente, devido a não padronização do diagnóstico e as diferenças de estrutura dos sistemas de saúde de países de alta renda versus os de média e baixa renda (ABULHASAN *et al.*, 2018b; BARI *et al.*, 2017; CATAPANO *et al.*, 2019; DOS SANTOS *et al.*, 2017; FOREMAN *et al.*, 2016; HERSH *et al.*, 2019; POBLETE *et al.*, 2017; WIDÉN *et al.*, 2017). A diferença de estrutura entre os países impacta pela capacidade de realização do correto diagnóstico microbiológico, por exemplo, e no menor cuidado do sistema de cateter de DVE (menor número e capacitação do profissional de enfermagem). Assim nesses países, como no Brasil, há uma natural tendência a uma maior incidência e, talvez, algum excesso de diagnóstico. No nosso estudo, a incidência foi maior que a média da literatura (47%). Analisando os critérios diagnósticos desses estudos, observa-se que quando utilizado os critérios do CDC (BARI *et al.*, 2017; DOS SANTOS *et al.*, 2017), a incidência é maior, mas quando o critério é apenas a cultura do líquido positiva, há uma nítida tendência de menor incidência (ABULHASAN *et al.*, 2018b; CATAPANO *et al.*, 2019; FOREMAN *et al.*, 2016; HERSH *et al.*, 2019). Outro fator de risco para uma maior incidência de VAD pode estar relacionado aos dois Hospitais de referência do estudo, onde muitos pacientes com HSA são transferidos já com DVE de outros hospitais, provavelmente sem os melhores cuidados na inserção e manutenção do cateter.

Diferente de nossa hipótese inicial, nosso estudo não mostrou impacto da VAD na mortalidade nem no desfecho funcional na alta hospitalar ou em um ano. Inicialmente, pensamos que esse achado poderia estar relacionado com a gravidade dos pacientes, mas quando estudamos um subgrupo de abertura do quadro de sangramento menos grave baseado na escala WFNS, vimos que também não havia diferença entre os pacientes com ou sem VAD. Não há um consenso, na literatura, sobre o real impacto das infecções hospitalares nos desfechos, incluindo a VAD. Entretanto, a grande maioria dos estudos que analisam VAD mostram que o maior impacto ocorre no tempo de internação e nos custos por paciente e não na mortalidade e no desfecho funcional de curto ou longo prazo (CHATZI *et al.*, 2014; FRONTERA *et al.*, 2008a). A nossa hipótese é que a VAD, assim como outras infecções nosocomiais, possa ser um marcador de gravidade dos pacientes com HSA e não impactar diretamente no prognóstico destes.

Em relação aos patógenos isolados no líquido, seguimos o padrão dos países de baixa e média renda, onde há uma predominância dos bacilos gram negativos aos cocos gram positivos encontrados nos países de alta renda (BOTA *et al.*, 2005b; WIDÉN *et al.*, 2017). Outra diferença importante do nosso estudo em relação aos estudos em países de alta renda é a baixa prevalência de isolamento de germes no líquido (19%, apenas). Esse fato está provavelmente relacionado ao uso não adequado de antibióticos antes da transferência para os Hospitais do estudo, diminuindo a positividade das culturas, e das dificuldades técnicas do nosso sistema público de diagnóstico laboratorial.

4.3 Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica (PAV) Na Hemorragia Subaracnoide

A pneumonia é a infecção nosocomial mais frequente nos pacientes graves, incluindo os pacientes com HSA, e dentre as pneumonias nosocomiais, as pneumonias associadas a VM são responsáveis por mais de 50% de antibióticos usados nas unidades de terapia intensivas (HUNTER, 2012; VINCENT *et al.*, 1995). A incidência anual de PAV nessa população varia de 20% a 48% (CINOTTI *et al.*, 2014; KO *et al.*, 2021). A gravidade da apresentação do quadro neurológico, o nível de sedação (ambos favorecem micro e macro broncoaspirações e diminuição ou perda do reflexo de tosse) e o tempo de ventilação mecânica são fatores de risco para a ocorrência da PAV (SAVARDEKAR *et al.*, 2013; XUE *et al.*, 2020).

A incidência de PAV no nosso estudo foi de 27% e se encontra no quartil inferior da incidência agregada da literatura citada acima. Assim como na VAD, os critérios diagnósticos não são homogêneos entre os estudos (KUUSINEN *et al.*, 2012), o uso de critérios como da ATS e o escore CPIS aumentam a sensibilidade e com isso a incidência. Já a nova proposta do CDC/NHSN diminui a sensibilidade e a incidência no período estudado (KALANURIA *et al.*, 2015; SWOBODA; DIXON; LIPSETT, 2006).

Apesar da PAV, quando grave (sepse e choque) pode, teoricamente, causar hipoxemia e instabilidade hemodinâmica contribuindo para um pior prognóstico do paciente neurocrítico, o nosso estudo mostra que os desfechos ao final da internação e em um ano (mortalidade e desfecho funcional) não apresentam diferença entre os pacientes com HSA que desenvolveram ou não PAV. Assim como já discutido na VAD, a infecção pulmonar associada a ventilação, parece ser um marcador de

gravidade e não de mau prognóstico (o paciente morre com PAV e não dela). Os estudos são conflitantes em relação à mortalidade e desfecho neurológico. Alguns estudos, tanto em países de baixa e média renda quanto de alta, mostram impacto na mortalidade (FRONTERA *et al.*, 2008a; SAVARDEKAR *et al.*, 2013), mas os mais recentes não encontram aumento de mortalidade (ABULHASAN *et al.*, 2018b; CINOTTI *et al.*, 2014; FOREMAN *et al.*, 2016; KO *et al.*, 2021). Poucos estudos discutem desfechos além da mortalidade (FRONTERA *et al.*, 2008a) no contexto da PAV nos pacientes com HSA, isso adiciona um ponto positivo a mais do nosso estudo.

4.4 Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica (PAV) e Ventriculite Associada a Derivação Ventricular Externa (VAD) Na Hemorragia Subaracnoide

O estudo tem suas limitações - por serem dois centros de referência, existe um potencial viés de seleção (amostra de conveniência). Há uma perda de pacientes tanto com doença leve que pode não ser diagnosticada quanto das muito graves que falecem antes de chegar aos centros. Extensa literatura mostra que entre 11% e 14% dos pacientes morrem após a ruptura de aneurisma antes de conseguir chegar ao sistema de saúde devido a gravidade do sangramento ou em consequência da tempestade adrenérgica com arritmias malignas ou disfunção miocárdica aguda grave (HUANG; VAN GELDER, 2002; VAN GIJN; KERR; RINKEL, 2007). Apesar de estatisticamente não significativo, houve perdas no acompanhamento de alguns doentes. Outro ponto importante que deve ser observado é sobre os critérios diagnósticos para ambas as infecções estudadas. Não há homogeneidade nos critérios, além disso, o estado inflamatório da própria hemorragia subaracnoide pode simular muitos dos achados clínicos que fazem parte desses critérios diagnósticos.

Apesar de não haver um consenso, a ausência de impacto na mortalidade e no desfecho de curto e longo prazo, no nosso estudo, está em linha com a tendência na literatura nos últimos anos, isso ocorre provavelmente por um melhor entendimento das complicações infecciosas, prevenção, diagnóstico mais precoce e manejo dessas complicações.

Fica claro que existem oportunidades e novas direções para futuras pesquisas – ao combinar novos critérios de PAV propostos pelo CDC/NHSN (MAGILL *et al.*, 2013b), mais específicos e com impacto no uso de antibióticos ou com o uso de biomarcadores para conferir uma maior acurácia ao diagnóstico de VAD (BANKS *et*

al., 2005) ou medir o impacto do emprego de “bundles” de inserção e de manutenção no cuidado das ventriculites. Outro campo a ser explorado seria o impacto dessas complicações nos escores cognitivos e neuropsiquiátricos nesses doentes. Essas novas oportunidades poderia criar o ambiente mais propício para uma medicina de precisão a cada paciente, levando tanto ao tratamento mais adequado, precoce, quanto à diminuição da antibioticoterapia empírica, melhorando inclusive perfis de sensibilidade microbiana ao reduzir o uso excessivo de antibióticos.

Esse caminho é o futuro da pesquisa das infecções na hemorragia subaracnoide: aperfeiçoar o diagnóstico para otimizar intervenções e, potencialmente, aprimorar o desfecho dos pacientes com essa afecção já tão severa.

REFERÊNCIAS

- ABULHASAN, Y. B.; ALABDULRAHEEM, N.; SCHILLER, I.; RACHEL, S. P.; DENDUKURI, N.; ANGLE, M. R.; FRENETTE, C. Health Care-Associated Infections after Subarachnoid Hemorrhage. **World Neurosurgery**, v. 115, p. e393–e403, jul. 2018a. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.04.061>.
- ABULHASAN, Y. B.; ALABDULRAHEEM, N.; SCHILLER, I.; RACHEL, S. P.; DENDUKURI, N.; ANGLE, M. R.; FRENETTE, C. Health Care-Associated Infections after Subarachnoid Hemorrhage. **World Neurosurgery**, v. 115, p. e393–e403, jul. 2018b. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.04.061>.
- ALCÓN, A.; FÀBREGAS, N.; TORRES, A. Pathophysiology of Pneumonia. **Clinics in Chest Medicine**, v. 26, n. 1, p. 39–46, mar. 2005. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2004.10.013>.
- BAGGIO, J. A. O.; SANTOS-PONTELLI, T. E. G.; COUGO-PINTO, P. T.; CAMILO, M.; SILVA, N. F.; ANTUNES, P.; MACHADO, L.; LEITE, J. P.; PONTES-NETO, O. M. Validation of a structured interview for telephone assessment of the modified Rankin Scale in Brazilian stroke patients. **Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)**, v. 38, n. 4, p. 297–301, 2014. <https://doi.org/10.1159/000367646>.
- BANKS, J. T.; BHARARA, S.; TUBBS, R. S.; WOLFF, C. L.; GILLESPIE, G. Y.; MARKERT, J. M.; BLOUNT, J. P. Polymerase chain reaction for the rapid detection of cerebrospinal fluid shunt or ventriculostomy infections. **Neurosurgery**, v. 57, n. 6, p. 1237–1243; discussion 1237-1243, dez. 2005. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000186038.98817.72>.
- BARI, M. E.; HAIDER, G.; MALIK, K.; WAQAS, M.; MAHMOOD, S. F.; SIDDIQUI, M. Outcomes of post-neurosurgical ventriculostomy-associated infections. **Surgical Neurology International**, v. 8, p. 124, 21 jun. 2017. https://doi.org/10.4103/sni.sni_440_16.
- BEKAERT, M.; TIMSIT, J.-F.; VANSTEELANDT, S.; DEPUYDT, P.; VÉSIN, A.; GARROUSTE-ORGEAS, M.; DECRUYENAERE, J.; CLEC'H, C.; AZOULAY, E.; BENOIT, D.; OUTCOMEREA STUDY GROUP. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 184, n. 10, p. 1133–1139, 15 nov. 2011. <https://doi.org/10.1164/rccm.201105-0867OC>.
- BOLUIJT, J.; MEIJERS, J. C.; RINKEL, G. J.; VERGOUWEN, M. D. Hemostasis and fibrinolysis in delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 35, n. 5, p. 724–733, maio 2015. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.13>.
- BOTA, D. P.; LEFRANC, F.; VILALLOBOS, H. R.; BRIMIOULLE, S.; VINCENT, J.-L. Ventriculostomy-related infections in critically ill patients: a 6-year experience. **Journal of Neurosurgery**, v. 103, n. 3, p. 468–472, set. 2005a. <https://doi.org/10.3171/jns.2005.103.3.0468>.

BOTA, D. P.; LEFRANC, F.; VILALLOBOS, H. R.; BRIMIOULLE, S.; VINCENT, J.-L. Ventriculostomy-related infections in critically ill patients: a 6-year experience. **Journal of Neurosurgery**, v. 103, n. 3, p. 468–472, set. 2005b. <https://doi.org/10.3171/jns.2005.103.3.0468>.

BURNS, S. K.; BREWER, K. J.; JENKINS, C.; MILLER, S. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Vasospasm. **AACN advanced critical care**, v. 29, n. 2, p. 163–174, 2018. <https://doi.org/10.4037/aacnacc2018491>.

CABRAL, N. L.; GONÇALVES, A. R. R.; LONGO, A. L.; MORO, C. H. C.; COSTA, G.; AMARAL, C. H.; FONSECA, L. a. M.; ELUF-NETO, J. Incidence of stroke subtypes, prognosis and prevalence of risk factors in Joinville, Brazil: a 2 year community based study. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 80, n. 7, p. 755–761, jul. 2009. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.172098>.

CAHILL, J.; CAHILL, W. J.; CALVERT, J. W.; CALVERT, J. H.; ZHANG, J. H. Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. **Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism**, v. 26, n. 11, p. 1341–1353, nov. 2006. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600283>.

CATAPANO, J. S.; RUBEL, N. C.; VELJANOSKI, D.; FARBER, S. H.; WHITING, A. C.; MORGAN, C. D.; BRIGEMAN, S.; LAWTON, M. T.; ZABRAMSKI, J. M. Standardized Ventriculostomy Protocol without an Occlusive Dressing: Results of an Observational Study in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. **World Neurosurgery**, v. 131, p. e433–e440, nov. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.07.183>.

CATAPANO, J. S.; ZEOLI, T.; FRISOLI, F. A.; BURK-HARDT, J.-K.; LAWTON, M. T. Long-Term Independence in Older Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial. **World Neurosurgery**, v. 147, p. e98–e104, mar. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.11.139>.

CHATZI, M.; KARVOUNIARIS, M.; MAKRIS, D.; TSIMITREA, E.; GATOS, C.; TASIOU, A.; MANTZARLIS, K.; FOUNTAS, K. N.; ZAKYNTHINOS, E. Bundle of Measures for External Cerebral Ventricular Drainage-Associated Ventriculitis*: **Critical Care Medicine**, v. 42, n. 1, p. 66–73, jan. 2014. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31829a70a5>.

CHEN, S.; LUO, J.; REIS, C.; MANAENKO, A.; ZHANG, J. Hydrocephalus after Subarachnoid Hemorrhage: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. **BioMed Research International**, v. 2017, p. 8584753, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/8584753>.

CINOTTI, R.; DORDONNAT-MOYNARD, A.; FEUILLET, F.; ROQUILLY, A.; RONDEAU, N.; LEPELLETIER, D.; CAILLON, J.; ASSERAY, N.; BLANLOEIL, Y.; ROZEC, B.; ASEHNOUNE, K. Risk factors and pathogens involved in early ventilator-acquired pneumonia in patients with severe subarachnoid hemorrhage. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 33, n. 5, p. 823–830, maio 2014. <https://doi.org/10.1007/s10096-013-2020-8>.

CITERIO, G.; SIGNORINI, L.; BRONCO, A.; VARGIOLU, A.; ROTA, M.; LATRONICO, N.; INFEZIONI LIQUORALI CATETERE CORRELATE STUDY INVESTIGATORS.

External Ventricular and Lumbar Drain Device Infections in ICU Patients: A Prospective Multicenter Italian Study. **Critical Care Medicine**, v. 43, n. 8, p. 1630–1637, ago. 2015. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001019>.

CLAASSEN, J.; BERNARDINI, G. L.; KREITER, K.; BATES, J.; DU, Y. E.; COPELAND, D.; CONNOLLY, E. S.; MAYER, S. A. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. **Stroke**, v. 32, n. 9, p. 2012–2020, set. 2001. <https://doi.org/10.1161/hs0901.095677>.

DE ROOIJ, N. K.; LINN, F. H. H.; VAN DER PLAS, J. A.; ALGRA, A.; RINKEL, G. J. E. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 78, n. 12, p. 1365–1372, dez. 2007. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.117655>.

DETTENKOFER, M.; EBNER, W.; ELS, T.; BABIKIR, R.; LÜCKING, C.; PELZ, K.; RÜDEN, H.; DASCHNER, F. Surveillance of nosocomial infections in a neurology intensive care unit. **Journal of Neurology**, v. 248, n. 11, p. 959–964, nov. 2001. <https://doi.org/10.1007/s004150170048>.

DHAR, R.; SCALFANI, M. T.; BLACKBURN, S.; ZAZULIA, A. R.; VIDEEN, T.; DIRINGER, M. Relationship between angiographic vasospasm and regional hypoperfusion in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Stroke**, v. 43, n. 7, p. 1788–1794, jul. 2012. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.646836>.

DING, C.-Y.; PENG, L.; LIN, Y.-X.; YU, L.-H.; WANG, D.-L.; KANG, D.-Z. Elevated Lactate Dehydrogenase Level Predicts Postoperative Pneumonia in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. **World Neurosurgery**, v. 129, p. e821–e830, set. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.06.041>.

DOS SANTOS, S. C.; FORTES LIMA, T. T.; LUNARDI, L. W.; STEFANI, M. A. External Ventricular Drain–Related Infection in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. **World Neurosurgery**, v. 99, p. 580–583, mar. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.12.071>.

ETMINAN, N.; CHANG, H.-S.; HACKENBERG, K.; DE ROOIJ, N. K.; VERGOUWEN, M. D. I.; RINKEL, G. J. E.; ALGRA, A. Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA neurology**, v. 76, n. 5, p. 588–597, 1 maio 2019. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.0006>.

FEIGIN, V. L.; LAWES, C. M.; BENNETT, D. A.; BARKER-COLLO, S. L.; PARAG, V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. **The Lancet Neurology**, v. 8, n. 4, p. 355–369, abr. 2009. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70025-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70025-0).

FLYNN, L.; ANDREWS, P. Advances in the understanding of delayed cerebral ischaemia after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. **F1000Research**, v. 4, p. F1000 Faculty Rev-1200, 2 nov. 2015. <https://doi.org/10.12688/f1000research.6635.1>.

FOREMAN, P. M.; CHUA, M.; HARRIGAN, M. R.; FISHER, W. S.; VYAS, N. A.; LIPSKY, R. H.; WALTERS, B. C.; TUBBS, R. S.; SHOJA, M. M.; GRIESSENAUER, C. J. Association of nosocomial infections with delayed cerebral ischemia in aneurysmal

subarachnoid hemorrhage. **Journal of Neurosurgery**, v. 125, n. 6, p. 1383–1389, dez. 2016. <https://doi.org/10.3171/2015.10.JNS151959>.

FRONTERA, J. A.; FERNANDEZ, A.; SCHMIDT, J. M.; CLAASSEN, J.; WARTENBERG, K. E.; BADJATIA, N.; PARRA, A.; CONNOLLY, E. S.; MAYER, S. A. Impact of nosocomial infectious complications after subarachnoid hemorrhage. **Neurosurgery**, v. 62, n. 1, p. 80–87; discussion 87, jan. 2008a. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000311064.18368.EA>.

FRONTERA, J. A.; FERNANDEZ, A.; SCHMIDT, J. M.; CLAASSEN, J.; WARTENBERG, K. E.; BADJATIA, N.; PARRA, A.; CONNOLLY, E. S.; MAYER, S. A. Impact of nosocomial infectious complications after subarachnoid hemorrhage. **Neurosurgery**, v. 62, n. 1, p. 80–87; discussion 87, jan. 2008b. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000311064.18368.EA>.

FRONTERA, J. A.; FERNANDEZ, A.; SCHMIDT, J. M.; CLAASSEN, J.; WARTENBERG, K. E.; BADJATIA, N.; PARRA, A.; CONNOLLY, E. S.; MAYER, S. A. Impact of nosocomial infectious complications after subarachnoid hemorrhage. **Neurosurgery**, v. 62, n. 1, p. 80–87; discussion 87, jan. 2008c. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000311064.18368.EA>.

GARTON, T.; KEEP, R. F.; WILKINSON, D. A.; STRAHLE, J. M.; HUA, Y.; GARTON, H. J. L.; XI, G. Intraventricular Hemorrhage: the Role of Blood Components in Secondary Injury and Hydrocephalus. **Translational Stroke Research**, v. 7, n. 6, p. 447–451, dez. 2016. <https://doi.org/10.1007/s12975-016-0480-8>.

GIOTTA LUCIFERO, A.; BALDONCINI, M.; BRUNO, N.; GALZIO, R.; HERNESNIEMI, J.; LUZZI, S. Shedding the Light on the Natural History of Intracranial Aneurysms: An Updated Overview. **Medicina**, v. 57, n. 8, p. 742, 22 jul. 2021. <https://doi.org/10.3390/medicina57080742>.

GONÇALVES, B.; KURTZ, P.; TURON, R.; SANTOS, T.; PRAZERES, M.; RIGHY, C.; BOZZA, F. A. Incidence and impact of sepsis on long-term outcomes after subarachnoid hemorrhage: a prospective observational study. **Annals of Intensive Care**, v. 9, n. 1, p. 94, dez. 2019. <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0562-3>.

GOZAL, Y. M.; FARLEY, C. W.; HANSEMAN, D. J.; HARWELL, D.; MAGNER, M.; ANDALUZ, N.; SHUTTER, L. Ventriculostomy-associated infection: a new, standardized reporting definition and institutional experience. **Neurocritical Care**, v. 21, n. 1, p. 147–151, ago. 2014. <https://doi.org/10.1007/s12028-013-9936-9>.

GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF ADULTS WITH HOSPITAL-ACQUIRED, VENTILATOR-ASSOCIATED, AND HEALTHCARE-ASSOCIATED PNEUMONIA. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 171, n. 4, p. 388–416, 15 fev. 2005. <https://doi.org/10.1164/rccm.200405-644ST>.

HERSH, E. H.; YAEGER, K. A.; NEIFERT, S. N.; KIM, J.; DANGAYACH, N. S.; WEISS, N. Patterns of Health Care Costs Due to External Ventricular Drain Infections. **World Neurosurgery**, v. 128, p. e31–e37, ago. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.03.197>.

HONDA, H.; JONES, J. C.; CRAIGHEAD, M. C.; DIRINGER, M. N.; DACEY, R. G.; WARREN, D. K. Reducing the incidence of intraventricular catheter-related ventriculitis in

the neurology-neurosurgical intensive care unit at a tertiary care center in St Louis, Missouri: an 8-year follow-up study. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 31, n. 10, p. 1078–1081, out. 2010. <https://doi.org/10.1086/656377>.

HOOGMOED, J.; VAN DE BEEK, D.; COERT, B. A.; HORN, J.; VANDERTOP, W. P.; VERBAAN, D. Clinical and Laboratory Characteristics for the Diagnosis of Bacterial Ventriculitis After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. **Neurocritical Care**, v. 26, n. 3, p. 362–370, jun. 2017. <https://doi.org/10.1007/s12028-016-0345-8>.

HUANG, J.; VAN GELDER, J. M. The probability of sudden death from rupture of intracranial aneurysms: a meta-analysis. **Neurosurgery**, v. 51, n. 5, p. 1101–1105; discussion 1105–1107, nov. 2002. <https://doi.org/10.1097/00006123-200211000-00001>.

HUNTER, J. D. Ventilator associated pneumonia. **BMJ**, v. 344, seç. Clinical Review, p. e3325, 29 maio 2012. <https://doi.org/10.1136/bmj.e3325>.

JOHNSTON, S. C.; SELVIN, S.; GRESS, D. R. The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. **Neurology**, v. 50, n. 5, p. 1413–1418, 1 maio 1998. <https://doi.org/10.1212/WNL.50.5.1413>.

KALANURIA, A. A.; FELLERMAN, D.; NYQUIST, P.; GEOCADIN, R.; KOWALSKI, R. G.; NUSSENBLATT, V.; RAJARATHINAM, M.; ZIAI, W. Variability in Diagnosis and Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia in Neurocritical Care Patients. **Neurocritical Care**, v. 23, n. 1, p. 44–53, ago. 2015. <https://doi.org/10.1007/s12028-015-0109-x>.

KANAT, A.; TURKMENOGLU, O.; AYDIN, M. D.; YOLAS, C.; AYDIN, N.; GURSAN, N.; TUMKAYA, L.; DEMIR, R. Toward changing of the pathophysiologic basis of acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage: a preliminary experimental study. **World Neurosurgery**, v. 80, n. 3–4, p. 390–395, out. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.12.020>.

KO, R.-E.; MIN, K. H.; HONG, S.-B.; BAEK, A.-R.; LEE, H.-K.; CHO, W. H.; KIM, C.; CHANG, Y.; LEE, S.-S.; OH, J. Y.; LEE, H. B.; BAE, S.; MOON, J. Y.; YOO, K. H.; JEON, K.; KOREAN HAP/VAP STUDY GROUP. Characteristics, Management, and Clinical Outcomes of Patients with Hospital-Acquired and Ventilator-Associated Pneumonia: A Multicenter Cohort Study in Korea. **Tuberculosis and Respiratory Diseases**, v. 84, n. 4, p. 317–325, out. 2021. <https://doi.org/10.4046/trd.2021.0018>.

KUSAKA, G.; ISHIKAWA, M.; NANDA, A.; GRANGER, D. N.; ZHANG, J. H. Signaling Pathways for Early Brain Injury after Subarachnoid Hemorrhage. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 24, n. 8, p. 916–925, 1 ago. 2004. <https://doi.org/10.1097/01.WCB.0000125886.48838.7E>.

KUUSINEN, P.; ALA-KOKKO, T.; JARTTI, A.; AHVENJARVI, L.; SAYNAJAKANGAS, P.; OHTONEN, P.; SYRJALA, H. The Occurrence of Pneumonia Diagnosis Among Neurosurgical Patients: The Definition Matters. **Neurocritical Care**, v. 16, n. 1, p. 123–129, fev. 2012. <https://doi.org/10.1007/s12028-011-9570-3>.

LABAN, K. G.; RINKEL, G. J. E.; VERGOUWEN, M. D. I. Nosocomial Infections after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Time Course and Causative Pathogens. **International Journal of Stroke**, v. 10, n. 5, p. 763–766, jul. 2015a. <https://doi.org/10.1111/ijss.12494>.

LABAN, K. G.; RINKEL, G. J. E.; VERGOUWEN, M. D. I. Nosocomial infections after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: time course and causative pathogens. **International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society**, v. 10, n. 5, p. 763–766, jul. 2015b. <https://doi.org/10.1111/ijss.12494>.

LOTUFO, P. A.; BENSENOR, I. J. M. Race and stroke mortality in Brazil. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. 6, p. 1201–1204, dez. 2013. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047004890>.

MACDONALD, R. L.; SCHWEIZER, T. A. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. **The Lancet**, v. 389, n. 10069, p. 655–666, fev. 2017. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30668-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30668-7).

MAGILL, S. S.; KLOMPAS, M.; BALK, R.; BURNS, S. M.; DEUTSCHMAN, C. S.; DIEKEMA, D.; FRIDKIN, S.; GREENE, L.; GUH, A.; GUTTERMAN, D.; HAMMER, B.; HENDERSON, D.; HESS, D. R.; HILL, N. S.; HORAN, T.; KOLLEF, M.; LEVY, M.; SEPTIMUS, E.; VANANTWERPEN, C.; ... LIPSETT, P. Developing a new, national approach to surveillance for ventilator-associated events. **American Journal of Critical Care: An Official Publication, American Association of Critical-Care Nurses**, v. 22, n. 6, p. 469–473, nov. 2013a. <https://doi.org/10.4037/ajcc2013893>.

MAGILL, S. S.; KLOMPAS, M.; BALK, R.; BURNS, S. M.; DEUTSCHMAN, C. S.; DIEKEMA, D.; FRIDKIN, S.; GREENE, L.; GUH, A.; GUTTERMAN, D.; HAMMER, B.; HENDERSON, D.; HESS, D. R.; HILL, N. S.; HORAN, T.; KOLLEF, M.; LEVY, M.; SEPTIMUS, E.; VANANTWERPEN, C.; ... LIPSETT, P. Developing a new, national approach to surveillance for ventilator-associated events. **American Journal of Critical Care: An Official Publication, American Association of Critical-Care Nurses**, v. 22, n. 6, p. 469–473, nov. 2013b. <https://doi.org/10.4037/ajcc2013893>.

MUEHLSCHLEGEL, S. Subarachnoid Hemorrhage. **Continuum (Minneapolis, Minn.)**, v. 24, n. 6, p. 1623–1657, dez. 2018. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000679>.

MURTHY, S. B.; MORADIYA, Y.; SHAH, J.; HANLEY, D. F.; ZIAI, W. C. Incidence, Predictors, and Outcomes of Ventriculostomy-Associated Infections in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. **Neurocritical Care**, v. 24, n. 3, p. 389–396, jun. 2016a. <https://doi.org/10.1007/s12028-015-0199-5>.

MURTHY, S. B.; MORADIYA, Y.; SHAH, J.; HANLEY, D. F.; ZIAI, W. C. Incidence, Predictors, and Outcomes of Ventriculostomy-Associated Infections in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. **Neurocritical Care**, v. 24, n. 3, p. 389–396, jun. 2016b. <https://doi.org/10.1007/s12028-015-0199-5>.

NIEUWKAMP, D. J.; SETZ, L. E.; ALGRA, A.; LINN, F. H.; DE ROOIJ, N. K.; RINKEL, G. J. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. **The Lancet Neurology**, v. 8, n. 7, p. 635–642, jul. 2009. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70126-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70126-7).

CONNOR, E.; VENKATESH, B.; MASHONGONYIKA, C.; LIPMAN, J.; HALL, J.; THOMAS, P. Serum procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis and outcome in patients with neurotrauma and subarachnoid haemorrhage. **Anaesthesia and Intensive Care**, v. 32, n. 4, p. 465–470, ago. 2004. <https://doi.org/10.1177/0310057X0403200402>.

OKAZAKI, T.; KURODA, Y. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: intensive care for improving neurological outcome. **Journal of Intensive Care**, v. 6, p. 28, 8 maio 2018. <https://doi.org/10.1186/s40560-018-0297-5>.

OSGOOD, M. L. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Review of the Pathophysiology and Management Strategies. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 21, n. 9, p. 50, 26 jul. 2021. <https://doi.org/10.1007/s11910-021-01136-9>.

PAPAZIAN, L.; KLOMPAS, M.; LUYT, C.-E. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 5, p. 888–906, 1 maio 2020. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05980-0>.

POBLETE, R.; ZHENG, L.; RAGHAVAN, R.; CEN, S.; AMAR, A.; SANOSSIAN, N.; MACK, W.; KIM-TENSER, M. Trends in Ventriculostomy-Associated Infections and Mortality in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Data From the Nationwide Inpatient Sample. **World Neurosurgery**, v. 99, p. 599–604, mar. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.12.073>.

PRASS, K.; MEISEL, C.; HÖFLICH, C.; BRAUN, J.; HALLE, E.; WOLF, T.; RUSCHER, K.; VICTOROV, I. V.; PRILLER, J.; DIRNAGL, U.; VOLK, H.-D.; MEISEL, A. Stroke-induced Immunodeficiency Promotes Spontaneous Bacterial Infections and Is Mediated by Sympathetic Activation Reversal by Poststroke T Helper Cell Type 1–like Immunostimulation. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 198, n. 5, p. 725–736, 1 set. 2003. <https://doi.org/10.1084/jem.20021098>.

REPORT OF WORLD FEDERATION OF NEUROLOGICAL SURGEONS COMMITTEE ON A UNIVERSAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE GRADING SCALE. **Journal of Neurosurgery**, v. 68, n. 6, jun. 1988. DOI 10.3171/jns.1988.68.6.0985. Disponível em: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/68/6/article-jns.1988.68.6.0985.xml.xml>. Acesso em: 13 fev. 2022.

REYES, M. M.; MUNIGALA, S.; CHURCH, E. L.; KULIK, T. B.; KEYROUZ, S. G.; ZIPFEL, G. J.; WARREN, D. K. Comparing External Ventricular Drains-Related Ventriculitis Surveillance Definitions. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 38, n. 5, p. 574–579, maio 2017. <https://doi.org/10.1017/ice.2017.21>.

RIGHY, C.; DO BRASIL, P. E. A.; VALLÉS, J.; BOZZA, F. A.; MARTIN-LOECHES, I. Systemic antibiotics for preventing ventilator-associated pneumonia in comatose patients: a systematic review and meta-analysis. **Annals of Intensive Care**, v. 7, n. 1, p. 67, dez. 2017. <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0291-4>.

ROQUILLY, A.; TORRES, A.; VILLADANGOS, J. A.; NETEA, M. G.; DICKSON, R.; BECHER, B.; ASEHNOUNE, K. Pathophysiological role of respiratory dysbiosis in hospital-acquired pneumonia. **The Lancet. Respiratory Medicine**, v. 7, n. 8, p. 710–720, ago. 2019. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30140-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30140-7).

SARRAFZADEH, A.; SCHLENK, F.; MEISEL, A.; DREIER, J.; VAJKOCZY, P.; MEISEL, C. Immunodepression after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Stroke**, v. 42, n. 1, p. 53–58, jan. 2011a. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.594705>.

SARRAFZADEH, A.; SCHLENK, F.; MEISEL, A.; DREIER, J.; VAJKOCZY, P.; MEISEL, C. Immunodepression after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Stroke**, v. 42, n. 1, p. 53–58, jan. 2011b. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.594705>.

SAVARDEKAR, A.; GYURMEY, T.; AGARWAL, R.; PODDER, S.; MOHINDRA, S.; GUPTA, S. K.; CHHABRA, R. Incidence, risk factors, and outcome of postoperative pneumonia after microsurgical clipping of ruptured intracranial aneurysms. **Surgical Neurology International**, v. 4, p. 24, 2013. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.107894>.

SEHBA, F. A.; HOU, J.; PLUTA, R. M.; ZHANG, J. H. The Importance of Early Brain Injury after Subarachnoid Hemorrhage. **Progress in Neurobiology**, v. 97, n. 1, p. 14–37, abr. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2012.02.003>.

SIRVENT, J. M.; TORRES, A.; VIDAUR, L.; ARMENGOL, J.; DE BATLLE, J.; BONET, A. Tracheal colonisation within 24 h of intubation in patients with head trauma: risk factor for developing early-onset ventilator-associated pneumonia. **Intensive Care Medicine**, v. 26, n. 9, p. 1369–1372, set. 2000. <https://doi.org/10.1007/s001340000611>.

SPALDING, M. C.; CRIPPS, M. W.; MINSHALL, C. T. Ventilator-Associated Pneumonia. **Critical Care Clinics**, v. 33, n. 2, p. 277–292, abr. 2017a. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2016.12.009>.

SPALDING, M. C.; CRIPPS, M. W.; MINSHALL, C. T. Ventilator-Associated Pneumonia. **Critical Care Clinics**, v. 33, n. 2, p. 277–292, abr. 2017b. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2016.12.009>.

STEPHAN A. MAYER, M.D., J. A. F., M. D. Impact of Nosocomial Infectious Complications after Subarachnoid Hemorrhage.pdf. v. 62, p. 80–87, jan. 2008. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000296981.54288.C9>.

STEVENS, E. A.; PALAVECINO, E.; SHERERTZ, R. J.; SHIHABI, Z.; COUTURE, D. E. Effects of antibiotic-impregnated external ventricular drains on bacterial culture results: an in vitro analysis. **Journal of Neurosurgery**, v. 113, n. 1, p. 86–92, jul. 2010. <https://doi.org/10.3171/2009.10.JNS09565>.

SWOBODA, S. M.; DIXON, T.; LIPSETT, P. A. Can the clinical pulmonary infection score impact ICU antibiotic days? **Surgical Infections**, v. 7, n. 4, p. 331–339, ago. 2006. <https://doi.org/10.1089/sur.2006.7.331>.

TAUFIQUE, Z.; MAY, T.; MEYERS, E.; FALO, C.; MAYER, S. A.; AGARWAL, S.; PARK, S.; CONNOLLY, E. S.; CLAASSEN, J.; SCHMIDT, J. M. Predictors of Poor Quality of Life 1 Year After Subarachnoid Hemorrhage. **Neurosurgery**, v. 78, n. 2, p. 256–264, fev. 2016. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001042>.

TEASDALE, G.; JENNETT, B. Assessment and prognosis of coma after head injury. **Acta Neurochirurgica**, v. 34, n. 1–4, p. 45–55, mar. 1976. <https://doi.org/10.1007/BF01405862>.

TRUELSEN, T.; BONITA, R.; DUNCAN, J.; ANDERSON, N. E.; MEE, E. Changes in subarachnoid hemorrhage mortality, incidence, and case fatality in New Zealand between 1981-1983 and 1991-1993. **Stroke**, v. 29, n. 11, p. 2298–2303, nov. 1998. <https://doi.org/10.1161/01.str.29.11.2298>.

TUNKEL, A. R.; HASBUN, R.; BHIMRAJ, A.; BYERS, K.; KAPLAN, S. L.; SCHELD, W. M.; VAN DE BEEK, D.; BLECK, T. P.; GARTON, H. J. L.; ZUNT, J. R. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis*. **Clinical Infectious Diseases**, v. 64, n. 6, p. e34–e65, 15 mar. 2017. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw861>.

VAN GIJN, J.; KERR, R. S.; RINKEL, G. J. Subarachnoid haemorrhage. **The Lancet**, v. 369, n. 9558, p. 306–318, jan. 2007. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60153-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60153-6).

VAN SWIETEN, J. C.; KOUDSTAAL, P. J.; VISSER, M. C.; SCHOUTEN, H. J.; VAN GIJN, J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. **Stroke**, v. 19, n. 5, p. 604–607, maio 1988. <https://doi.org/10.1161/01.str.19.5.604>.

VERGOUWEN, M. D. I.; ILODIGWE, D.; MACDONALD, R. L. Cerebral Infarction After Subarachnoid Hemorrhage Contributes to Poor Outcome by Vasospasm-Dependent and -Independent Effects. **Stroke**, v. 42, n. 4, p. 924–929, 1 abr. 2011. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.597914>.

VINCENT, J.-L.; BIHARI, D. J.; SUTER, P. M.; BRUINING, H. A.; WHITE, J.; NICOLAS-CHANOIN, M.-H.; WOLFF, M.; SPENCER, R. C.; HEMMER, M. The Prevalence of Nosocomial Infection in Intensive Care Units in Europe: Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. **JAMA**, v. 274, n. 8, p. 639–644, 23 ago. 1995. <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03530080055041>.

WIDÉN, J.; ERIKSSON, B.-M.; RONNE-ENGSTRÖM, E.; ENBLAD, P.; WESTMAN, G. Ventriculostomy-related infections in subarachnoid hemorrhage patients—a retrospective study of incidence, etiology, and antimicrobial therapy. **Acta Neurochirurgica**, v. 159, n. 2, p. 317–323, 2017. <https://doi.org/10.1007/s00701-016-3039-2>.

WONG, C. H. Y.; JENNE, C. N.; LEE, W.-Y.; LÉGER, C.; KUBES, P. Functional Innervation of Hepatic iNKT Cells Is Immunosuppressive Following Stroke. **Science**, 7 out. 2011. DOI 10.1126/science.1210301. Disponível em: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.1210301>. Acesso em: 26 dez. 2021.

XUE, L. Y.; GAOWA, S.; WANG, W.; ZHAO, F.; ZHU, H. C.; YU, X. Y.; GONG, Y. Ventilator-associated pneumonia in patients with cerebral hemorrhage: Impact on mortality and microbiological characterization. **Medicina Clinica**, v. 154, n. 10, p. 400–405, 22 maio 2020. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.01.003>.

ZAKHARKINA, T.; MARTIN-LOECHES, I.; MATAMOROS, S.; POVOA, P.; TORRES, A.; KASTELIJN, J. B.; HOFSTRA, J. J.; DE WEVER, B.; DE JONG, M.; SCHULTZ, M. J.; STERK, P. J.; ARTIGAS, A.; BOS, L. D. J. The dynamics of the pulmonary microbiome during mechanical ventilation in the intensive care unit and the association with occurrence of pneumonia. **Thorax**, v. 72, n. 9, p. 803–810, set. 2017. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209158>.

ZOLLDANN, D.; THIEX, R.; HÄFNER, H.; WAITSCHIES, B.; LÜTTICKEN, R.; LEMMEN, S. W. Periodic surveillance of nosocomial infections in a neurosurgery intensive care unit. **Infection**, v. 33, n. 3, p. 115–121, jun. 2005. <https://doi.org/10.1007/s15010-005-3070-3>.