

ALIPIO BARBOSA BALTHAZAR

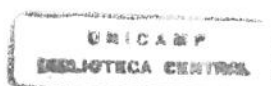
co - orient

**VALIDAÇÃO DO LAVADO BRONCOALVEOLAR COMO
RECURSO DIAGNÓSTICO PARA AS PNEUMONIAS
ASSOCIADAS À VENTILAÇÃO MECÂNICA.
ESTUDO COMPARATIVO COM A BIÓPSIA PULMONAR
POST-MORTEM.**

CAMPINAS

2001

**UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE**



ALÍPIO BARBOSA BALTHAZAR

**VALIDAÇÃO DO LAVADO BRONCOALVEOLAR COMO
RECURSO DIAGNÓSTICO PARA AS PNEUMONIAS
ASSOCIADAS À VENTILAÇÃO MECÂNICA
ESTUDO COMPARATIVO COM A BIÓPSIA PULMONAR
POST-MORTEM.**

*Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas, para obtenção do título de
Doutor em Clínica Médica, área de concentração
Clínica Médica.*

ORIENTADOR: PROF. DR. EDUARDO MELLO DE CAPITANI

CAMPINAS

2001

iii

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

2001-23680

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

B217v

Balthazar, Alípio Barbosa

Validação do lavado broncoalveolar como recurso diagnóstico para as pneumonias associadas à ventilação mecânica : Estudo comparativo com a biópsia pulmonar post-mortem. Alípio Barbosa Balthazar. Campinas, SP : [s.n.], 2001.

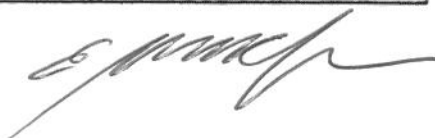
Orientador : Eduardo Mello De Capitani

Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Prognóstico. 2. Evolução. I. Eduardo Mello De Capitani. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

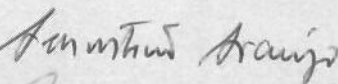
BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

ORIENTADOR: Prof. Dr. EDUARDO MELLO DE CAPITANI

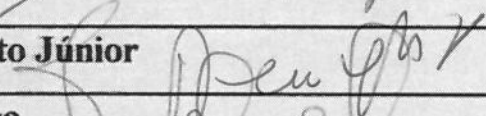


MEMBROS:

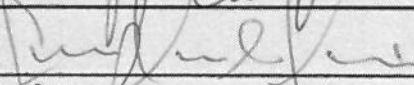
1. Professor Doutor Sebastião Araújo



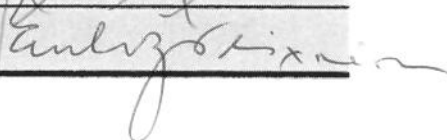
2. Professor Doutor Reynaldo Quagliato Júnior



3. Professor Doutor João Carlos Correa



4. Professor Doutor Paulo Zimmermann Teixeira



Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

DATA: 21/06/2001

DEDICATÓRIA

A Alba, Rafael e Letícia.

Aos meus pais.

Ao Prof. Dr. Sebastião Araújo, pelo estímulo constante, a ajuda concreta na realização dos exames, pela amizade e inteligência, que tanto colaboraram para o resultado final. Agradeço, ainda, sua cuidadosa revisão final e o auxílio na resolução de alguns problemas relevantes.

Ao Prof. Dr. Renato Giuseppe Giovanni Terzi, pelo estímulo e pela confiança na possibilidade de desenvolvermos uma técnica útil para o diagnóstico das pneumonias nos pacientes sob ventilação mecânica, como também por ter disponibilizado a Unidade de Terapia Intensiva para que este estudo pudesse ser realizado.

Ao Prof. Dr. Antônio Falcão, por sua amizade e estímulo na realização e conclusão da tese.

Ao Dr. Manuel Joaquim Eiras Falcão, por sua amizade e sugestões importantes em relação à biópsia de pulmão que permitiram a concretização deste estudo.

À equipe de enfermagem da UTI, cuja organização e competência já bastante conhecidas, permitiu-nos uma adequada preparação e realização dos procedimentos.

À equipe de fisioterapia, que se mostrou incansável, participativa, competente e de fundamental importância para a boa qualidade dos procedimentos realizados. Meus agradecimentos especiais às fisioterapeutas, Cristina, Evelyn, Luciana, Mônica e Rosana.

À Dra. Angela Von Nowakonski e a Profa. Dra. Paula Virginia Bottini, pessoas e profissionais imprescindíveis no desenvolvimento deste trabalho, pela realização das culturas do LBA e do tecido pulmonar, como também do estudo celular. Antes mesmo da defesa, temos a convicção de ter implantado uma técnica definitiva, que rapidamente foi absorvida pela rotina de nosso hospital.

A Dra. Albina, pela realização dos exames histopatológicos e das biópsias de pulmão.

A todos os membros da UTI, pela ajuda, compreensão e paciência.

Ao Serviço de Pneumologia, em especial ao Prof. Dr. Lair Zambom, pela visão da importância de a broncoscopia ser também realizada pelos clínicos do serviço.

Ao Serviço de Cirurgia Torácica, pela ajuda e orientação nas biópsias de pulmão *post-mortem*, e por ter acreditado e permitido, a um clínico, participar do Serviço de Broncoscopia.

Aos Serviços de Pneumologia, em nome do Prof. Dr. João Carlos Correia, e Terapia Intensiva, em nome dos Drs. João Cláudio Emmerich e Dr. Tuffic Simão, ambos do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro, onde, com certeza, o estímulo para a pesquisa nasceu.

À Alba, minha esposa, pelo companheirismo, paciência, incentivo e ajuda na elaboração desta tese, ao mesmo tempo em que desenvolvia seu trabalho.

Ao Rafael e à Letícia, meus filhos, razão maior da minha vida, pela paciência e compreensão, e a esperança de que os momentos dedicados à tese possam ser recompensados em dobro no futuro.

Ao Prof. Dr. Eduardo Mello De Capitani, competente, interessado e inteligente, pelo seu incansável estímulo na finalização desta tese, por suas revisões consistentes e fundamentais, e, sobretudo ao Capitani, grande amigo, dotado de simplicidade e senso de justiça. Eternamente grato por sua orientação.

O eterno agradecimento aos meus pais que sempre me mostraram o caminho correto da vida e, profissionalmente, estimulando-me sempre a progredir, não apenas com palavras, mas principalmente com bons exemplos. Dedico todo meu sucesso a minha mãe e à memória de meu pai, lamentando apenas que ele não possa estar a meu lado neste momento de vitória e felicidade, para o qual, sem sombra de dúvidas, os seus ensinamentos contribuíram de forma decisiva.

	PÁG.
RESUMO.....	<i>xxiii</i>
1. INTRODUÇÃO.....	27
1.1. Considerações gerais.....	29
1.2. Epidemiologia.....	31
1.3. Patogênese.....	33
1.4. Fatores de risco.....	38
1.4.1. Fatores relacionados ao paciente.....	39
1.4.2. Fatores relacionados ao controle de infecção.....	39
1.4.3. Fatores relacionados aos procedimentos.....	40
1.5. Etiologia.....	42
1.5.1. Pneumonia hospitalar leve a moderada.....	43
1.5.2. Pneumonia hospitalar grave.....	47
1.6. História da broncoscopia.....	49
1.6.1. O broncoscópio rígido.....	50
1.6.2. O broncoscópio flexível.....	51
1.7. Lavado broncoalveolar (LBA).....	52
1.7.1. Lavado broncoalveolar no diagnóstico de pneumonia associada à ventilação mecânica.....	54
2. JUSTIFICATIVA.....	57
3. OBJETIVOS.....	61
3.1. Objetivo geral.....	63

3.2. Objetivos específicos.....	63
4. SUJEITOS E MÉTODOS.....	65
4.1. Sujeitos.....	67
4.1.1. Critérios de inclusão.....	67
4.1.2. Critérios de exclusão.....	68
4.2. Métodos.....	68
4.2.1. Procedimentos.....	68
4.2.1.1. Monitorização durante a broncofibroscopia.....	68
4.2.1.2. Técnica da broncofibroscopia e do LBA.....	69
4.2.1.3. Biópsia de pulmão a céu aberto <i>post-mortem</i>	70
4.2.2. Análises microbiológica e celular do líquido do LBA.....	71
4.2.3. Processamento do fragmento da biópsia pulmonar.....	72
4.2.3.1. Cultura quantitativa do fragmento de biópsia de pulmão.....	72
4.2.3.2. Anatomopatológico.....	73
5. RESULTADOS.....	75
5.1. Distribuição dos pacientes por idade e sexo.....	77
5.2. Aspectos clínicos e radiológicos.....	77
5.3. Biópsia de pulmão.....	78
5.4. Cultura do lavado broncoalveolar.....	78
5.5. Desempenho diagnóstico do LBA.....	79
5.6. Bactérias encontradas no LBA e na biópsia de pulmão.....	80
5.7. Resultados encontrados na bacterioscopia do LBA.....	82
5.8. Resultados encontrados da CT do líquido do LBA.....	82
5.9. Resultados encontrados dos MA no líquido do LBA.....	83

5.10. Resultados encontrados dos NE no líquido do LBA.....	84
5.11. Correlação entre os resultados das análises de MA, BACT, CT e NE e suas combinações.....	84
5.12. Febre e leucocitose.....	86
5.13. Complicações.....	86
5.14. Diagnósticos anatomopatológicos no grupo sem pneumonia.....	87
6. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	89
6.1. Considerações gerais.....	91
6.2. Características da população estudada.....	93
6.3. Biópsia de pulmão (BP).....	94
6.3.1. Análise dos resultados da BP.....	95
6.3.1.1. Cultura quantitativa.....	95
6.3.1.2. Anatomopatológico.....	96
6.4. Correlação entre os achados do LBA e da BP.....	97
6.4.1. Cultura quantitativa.....	97
6.4.2. Bactérias encontradas.....	98
6.4.3. Bacterioscopia.....	99
6.4.4. Estudo da celularidade.....	100
6.4.4.1. Celularidade total.....	100
6.4.4.2. Neutrófilos.....	101
6.4.4.3. Macrófagos alveolares.....	102
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	105
7.1. Qualidade das amostras.....	107
7.2. Interpretação dos achados da cultura.....	107

7.3. Impacto na evolução.....	110
8. CONCLUSÕES.....	115
9. SUMMARY.....	119
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	123

AP	Anatomopatológico
AT	Aspirado Traqueal
ATS	American Thoracic Society
BACT	Bacterioscopia
BAL	Bronchoalveolar lavage
BFC	Broncofibroscópio
BFCa	Broncofibrocopia
BGN	Bacio Gram-negativo
BNM	Bloqueador neuromuscular
CT	Celularidade total
DAD	Dano alveolar difuso
EAD	Edema alveolar difuso
EP	Escova protegida
EUA	Estados Unidos da América
FI	Fibrose intersticial
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
FR	Frequência respiratória
IOT	Intubação orotrqueal
irpm	Incursões respiratórias por minuto
LB	Lavado brônquico
LBA	Lavado broncoalveolar
MA	Macrófago alveolar
MA _t	Mortalidade atribuída

NE	Neutrófilo
NNIS	National Nosocomial Infection Surveillance
ODIN	Organ Dysfunction and Infection
OIC	Organismos intracelulares
PAVM	Pneumonia associada à ventilação mecânica
PH	Pneumonia hospitalar
rpm	Rotações por minuto
SARA	Síndrome de angústia respiratória aguda
SENIC	Study of the Efficacy of Nosocomial Infection Control
SOFA	Sepsis-related Organ Failure Assessment
SpO ₂	Oximetria de pulso
SNC	Sistema nervoso central
TAX	Temperatura axilar
TEP	Tromboembolismo de pulmão
TEPN	Tromboembolismo de pulmão neoplásico
TET	Tubo endotraqueal
TRAQ	Traqueóstomo
TRI	Trato respiratório inferior
ufc	Unidade formadora de colônia
UTI	Unidade de terapia intensiva
VAP	Ventilador-associated pneumonia
VAS	Via aérea superior
VC	Volume corrente
VM	Ventilação mecânica

	PÁG.
Tabela 1: Distribuição etária dos pacientes estudados.....	77
Tabela 2: Distribuição dos pacientes estudados segundo o sexo.....	77
Tabela 3: Distribuição dos pacientes estudados segundo a doença de base que levou à VM.....	78
Tabela 4: Distribuição dos pacientes estudados segundo os achados no radiograma de tórax.....	78
Tabela 5: Distribuição dos pacientes estudados segundo os resultados dos exames anatomopatológicos e da cultura dos fragmentos de biópsia pulmonar.....	79
Tabela 6: Bactérias cultivadas nos espécimes de tecido pulmonar e líquido do LBA, no subgrupo de pacientes com pneumonia (grupo 1).....	80
Tabela 7: Distribuição percentual dos pacientes do grupo 1 e do grupo 2 segundo a presença de leucocitose (número de leucócitos > 10.000), febre e febre mais leucocitose.....	86
Tabela 8: Sensibilidade e especificidade do LBA em cinco estudos que utilizaram a biópsia de pulmão como padrão-ouro.....	97

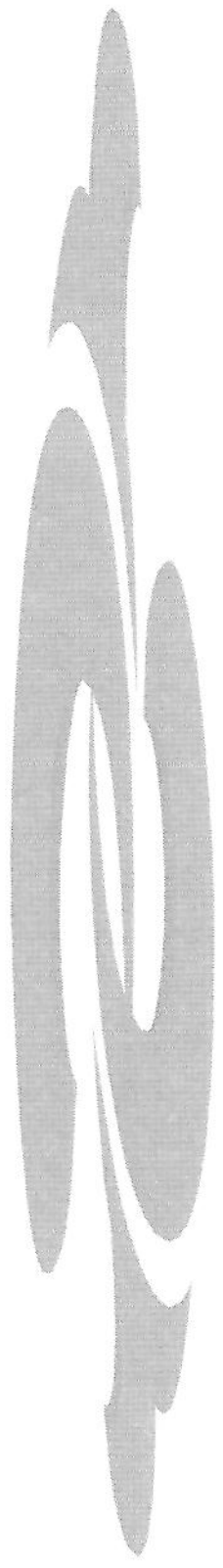
LISTA DE FIGURAS

PÁG.

Figura 1: Patogênese da pneumonia bacteriana hospitalar.....	34
---	----

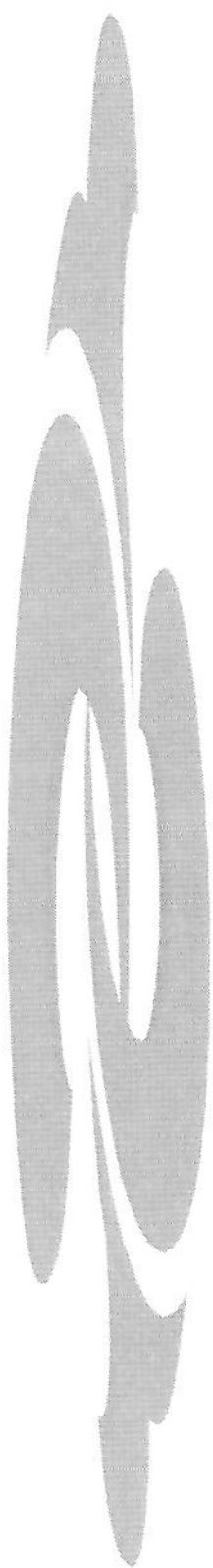
	<i>PÁG.</i>
Quadro 1: Pacientes com PH leve a moderada, sem fatores de risco, iniciada em qualquer momento, ou pacientes com PH grave com início precoce.....	45
Quadro 2: Pacientes com PH leve a moderada, com fatores de risco, iniciada a qualquer momento.....	45
Quadro 3: Pacientes com PH grave, com fatores de risco e início precoce, ou com PH grave de início tardio.....	46
Quadro 4: Definição de PH grave.....	46
Quadro 5: Rendimento das culturas quantitativas do líquido do LBA em pneumonia bacteriana.....	56
Quadro 6: Desempenho diagnóstico do LBA, confrontando-se seus resultados com cultura e exame histopatológico de fragmento de pulmão obtido em procedimento de biópsia a céu aberto (padrão-ouro para o diagnóstico de pneumonia).....	79
Quadro 7: Bactérias encontradas (por paciente) nas culturas quantitativas do LBA e da biópsia de pulmão (B) dos pacientes do grupo 1.....	81
Quadro 8: Resultados da bacterioscopia do líquido do LBA e percentagem de correlação com resultados de cultura, segundo a presença ou não de pneumonia.....	82
Quadro 9: Resultados da CT do líquido do LBA, demonstrando sua média e frequência em relação a um ponto de corte de 400.000 células, nos subgrupos com e sem pneumonia.....	83

Quadro 10: Resultados do MA no líquido do LBA, demonstrando sua média e frequência em relação a um ponto de corte de 30%, nos subgrupos com e sem pneumonia.....	83
Quadro 11: Resultados do NE no líquido do LBA, demonstrando sua média e frequência em relação a um ponto de corte de 50%, nos subgrupos com e sem pneumonia.....	84
Quadro 12: Sensibilidade e especificidade das diversas combinações entre: MA, BACT, CT, NE.....	85
Quadro 13: Achados anatomopatológicos nos 17 pacientes do grupo 2.....	87



RESUMO

O presente estudo teve por objetivo avaliar a sensibilidade e a especificidade da cultura quantitativa do LBA como recurso diagnóstico nas pneumonias associadas à ventilação mecânica, bem como seu comportamento celular. Cento e vinte três pacientes com pelo menos 48 horas de ventilação mecânica e que apresentavam alteração radiológica nova ou persistente associada a secreção traqueal purulenta foram submetidos à broncofibroscopia (BFCa) e LBA como rotina diagnóstica. Destes, trinta e nove foram também submetidos à biópsia de pulmão. Foram definidos como tendo pneumonia àqueles pacientes que apresentaram no material de biópsia (padrão-ouro) cultura quantitativa positiva ($\geq 10^4$ ufc/g de tecido) e anátomo patológico compatível com pneumonia. Por apresentarem discordância entre os resultados da cultura e anatomopatológico, dois pacientes foram excluídos do estudo. Os resultados do LBA (cultura quantitativa positiva $\geq 10^4$ ufc/ml) foram assim comparados ao padrão-ouro para definir sua sensibilidade e especificidade. A idade variou de 15 a 72 anos com média de 37,5 anos, com predominância do sexo masculino, [26 (70,3%) contra 11 do sexo feminino (29,7%)]. Dos trinta e sete pacientes estudados, 20 (54%) tiveram biópsia positiva e 17 (45,9%) biópsia negativa. O BAL foi positivo em 18/20 pacientes (sensibilidade de 90%) e negativo em 16/17 pacientes (especificidade de 94,1%). Os germes mais freqüentemente encontrados foram o *S. aureus*, *A. baumannii* e a *P. aeruginosa*. A bacterioscopia foi positiva em 17/20 (85%) pacientes com PAVM e negativa em 16/17 (94,1%) pacientes sem PAVM. O estudo celular demonstrou, nos pacientes com PAVM, uma celularidade mais expressiva, sendo que 90% (18/20) deles tiveram mais de 400.000, 90% (18/20) tiveram menos de 30% de MA e 95% (19/20) mais de 50% de neutrófilos no líquido do LBA. Complicações do procedimento ocorreram em 7 (18,9%) pacientes (hemorragia e/ou hipoxemia), porém foram todas autolimitadas, não sendo necessária em nenhum dos casos a suspensão do procedimento. Concluindo, a cultura quantitativa do LBA mostrou, pela sua sensibilidade e especificidade, ser um instrumento bastante útil na investigação das PAVM, e que a bacterioscopia e o estudo celular são instrumentos de valor para serem usados como marcadores para a presença ou ausência dessa infecção.



1. INTRODUÇÃO

1.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

A pneumonia hospitalar (PH) normalmente complica o curso clínico e afeta adversamente o prognóstico de muitos pacientes sob ventilação mecânica (VM), permanecendo, assim, como importante causa de morbidade e mortalidade, a despeito da introdução de agentes antimicrobianos potentes e de amplo espectro, modalidades de cuidados de suporte de vida complexas e do uso de medidas preventivas (GROSS & VAN ANTWERPEN, 1981; FAGON *et al.*, 1993b; FABRA, 1994; JOURDAIN *et al.*, 1997).

A PH é definida como uma pneumonia que ocorre 48 horas após a admissão hospitalar e que exclua qualquer infecção incubada no momento da admissão. É atualmente a segunda causa mais comum de infecção hospitalar, nos EUA, e a primeira em morbidade e mortalidade (CRAVEN, STEGER, BARBER, 1991; CRAVEN & DRIKS, 1987; GROSS & VAN ANTWERPEN, 1983; GROSS *et al.*, 1980; FAGON *et al.*, 1989; CAMPBELL *et al.*, 1995; TABLAN *et al.*, 1997; PARRA, 1998). Embora os pacientes que recebem VM não representem a porção maior dos pacientes com pneumonia hospitalar, eles são os de mais alto risco para adquiri-la (TABLAN *et al.*, 1997).

A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) é definida como uma pneumonia que se desenvolve em um paciente sob VM por pelo menos 48 horas (CONDE & COELHO, 1994; PINGLETON, FAGON, LEEPER, 1992; STERLING *et al.*, 1996; TEIXEIRA & HETZEL, 1998).

A taxa de mortalidade da PAVM, que pode variar entre 33% e 71% (CRAVEN *et al.*, 1986; TORRES *et al.*, 1990; FAGON *et al.*, 1989, 1993a, 1993b; RELLO *et al.*, 1991, 1993; KOLLEF, 1993; LANGER *et al.*, 1989; STERLING *et al.*, 1996), pode ser devida tanto à virulência dos patógenos como à gravidade da condição clínica de base do paciente. Devido à doença de base por si mesma, associada a uma alta mortalidade em pacientes críticos, é difícil conhecer em que extensão o desenvolvimento da PAVM aumentaria estas taxas (FAGON *et al.*, 1989, 1993; RELLO *et al.*, 1993; CELIS *et al.*, 1988; STERLING *et al.*, 1996).

A pneumonia associada à VM é freqüentemente causada por bacilos Gram-negativos e usualmente resulta da aspiração de bactérias colonizadoras da orofaringe (GROSS & VAN ANTWERPEN, 1981; JOHANSON *et al.*, 1972; SILVA & DAVID & GONTIJO FILHO, 1994; VALLÉS *et al.*, 1995). A colonização da orofaringe por bacilos Gram-negativos está geralmente associada a doenças crônicas, ao uso prévio de antimicrobianos e à intubação orotraqueal (IOT) (JOHANSON *et al.*, 1972; VALLÉS *et al.*, 1995). Na patogênese da PH, a relação entre a aspiração continuada de secreções colonizadas em torno do balonete e o desenvolvimento de infecção está bem estabelecido (CRAVEN, STEGER, BARBER, 1991; TOBIN & GRENVIK, 1984; VALLÉS *et al.*, 1995). Em alguns hospitais, o *Staphylococcus aureus*, especialmente os oxacilino-resistentes, é o principal germe isolado em culturas (FALING, 1988). Relata-se, também, a infecção do trato respiratório inferior por *Herpes simplex* e *Legionella sp.* (TUXEN *et al.*, 1982; KIRBY *et al.*, 1980; FALING, 1988).

O diagnóstico preciso das PAVM é um grande desafio devido a inespecificidade dos critérios clínicos, tais como febre, leucocitose, secreção traqueal purulenta ou alteração radiológica (ANDREWS *et al.*, 1981; FAGON *et al.*, 1988, 1989; PUGIN *et al.*, 1991). Muitos pacientes apresentam sérias doenças de base, colonização aumentada da orofaringe e numerosas razões para terem febre e leucocitose (JOHANSON *et al.*, 1972; ATHERTON & WHITE, 1978; FAGON *et al.*, 1989). Escarro purulento pode seguir-se à IOT e ao vazamento de secreções em torno do TET. Alterações vistas no radiograma de tórax podem ser causadas por edema pulmonar, infarto pulmonar, atelectasia ou SARA, entre outros. Assim, esta multiplicidade de possibilidades diagnósticas torna os critérios clínicos inadequados para confirmar pneumonia em pacientes ventilados mecanicamente (MEDURI & JOHANSON, 1992b).

Com base nestas informações, realizamos uma ampla revisão bibliográfica e um estudo com o LBA comparado à biópsia pulmonar *post-mortem* a céu aberto, em pacientes com suspeita de PAVM, para avaliar sua sensibilidade e especificidade diagnósticas.

Nos últimos 10 anos, além do LBA, novas técnicas broncoscópicas, como a Escova Protegida (EP), desenvolvida por WIMBERLY, FALING, BARTLETT (1979) e mais recentemente outras, como a EP não broncoscópica, o LBA não broncoscópico e o

Aspirado Traqueal (AT), todas associadas a culturas quantitativas, têm sido utilizadas para melhorar a acurácia diagnóstica das PAVM (TABLAN *et al.*, 1997). O uso desses testes diagnósticos, endoscópicos ou não, poderia ajudar a definir mais apropriadamente a epidemiologia das PAVM. Entretanto, estudos adicionais são necessários para determinar a aplicabilidade de cada teste na prática clínica.

1.2. EPIDEMIOLOGIA

As PH, segundo o National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) System, são responsáveis por aproximadamente 15% das infecções adquiridas no hospital e são o segundo tipo de infecção hospitalar mais comum, após as do trato urinário (HORAN *et al.*, 1986; EMORI & GAYNES, 1993; TABLAN *et al.*, 1997).

A pneumonia bacteriana hospitalar muitas vezes tem sido identificada como uma infecção pós-operatória (GARIBALDI *et al.*, 1981; HALEY *et al.*, 1981b). Em um estudo realizado nos EUA (*Study of the Efficacy of Nosocomial Infection Control – SENIC*) que foi conduzido em 1970, 75% dos casos relatados de pneumonia bacteriana hospitalar ocorreram em pacientes que tinham sido submetidos a cirurgias, principalmente cirurgias torácica e abdominal (HALEY *et al.*, 1981b). Estudos epidemiológicos mais recentes, incluindo estudos do NNIS, têm identificado outros tipos de pacientes com alto risco para adquirir pneumonia bacteriana hospitalar. Nestes, incluem-se pessoas com mais de 70 anos de idade, pessoas que tenham IOT e/ou VM, com depressão do nível de consciência (particularmente pacientes com trauma craneencefálico), ou pessoas com doença pulmonar crônica de base, além daquelas que tenham previamente aspirado grandes volumes de secreção. Outros fatores de risco incluem hospitalização no inverno ou no outono, profilaxia de úlcera de estresse com cimetidina (com ou sem antiácidos), administração de antimicrobianos, presença de tubo nasogástrico, trauma grave e broncoscopia recente (TORRES *et al.*, 1990; CRAVEN *et al.*, 1986; CELLIS *et al.*, 1988; EMORI *et al.*, 1991; CROSS & ROUP, 1981; JARVIS *et al.*, 1991; RELLO *et al.*, 1990; GAYNES *et al.*, 1991; JOSHI, LOCALIO, HAMORY, 1992; JACOBS *et al.*, 1990; CHEVRET *et al.*, 1993; HANSON, WEBER, RUTALA, 1992; KOLLEF, 1993; TABLAN *et al.*, 1997).

Por não ser uma doença de notificação compulsória, estima-se que a PH ocorra em cinco a dez casos por 1.000 internações hospitalares, com uma incidência aumentada em seis a vinte vezes nos pacientes sob VM (CRAVEN *et al.*, 1991; CRAVEN & DRIKS, 1987; CELIS *et al.*, 1988; CAMPBELL *et al.*, 1995). Já o risco de desenvolver PAVM aumenta linearmente em torno de um por cento ao dia, com a maioria ocorrendo nos primeiros oito dias após a intubação (FAGON *et al.*, 1989; LANGER *et al.*, 1989).

Muitos estudos têm indicado que aproximadamente dez a 25% dos pacientes sob VM desenvolvem pneumonia (TABLAN, *et al.*, 1994; CRAVEN & DRIKS, 1987; DRIKS *et al.*, 1987; PROD'HOM *et al.*, 1994; CROSS & ROUPE, 1981; CRAVEN *et al.*, 1986; KOLLEF, 1993; FAGON *et al.*, 1989; RELLO *et al.*, 1991; CRAVEN *et al.*, 1988, 1990; SCHABERG, CULVER, GAYNES, 1991; GROSS *et al.*, 1980).

A pneumonia hospitalar está associada com altas taxas de mortalidade, sendo que naqueles com PH internados em terapia intensiva as taxas de mortalidade têm sido duas vezes maiores quando comparados aos pacientes sem pneumonia (CRAVEN & STEGER, 1996). Taxas de mortalidade aproximadas de 20%-50% e taxas de mortalidade atribuída (MA_t) de 30%-33% têm sido relatadas (TABLAN *et al.*, 1997), mas, se a causa da pneumonia for a *Pseudomonas aeruginosa* ou o *Acinetobacter sp.*, ou se estiver presente bacteremia, as taxas de MA_t poderão ser mais elevadas (FAGON *et al.*, 1993b; CRAVEN & STEGER, 1996). Entretanto, fatores como as doenças de base e falências orgânicas são preditores mais fortes de óbito em pacientes com pneumonia (CRAVEN *et al.*, 1986; KOLLEF, 1993; TABLAN *et al.*, 1997). Análises de morbidade associada à PH têm indicado que esta complicação poderia aumentar em duas ou três vezes a duração da hospitalização (KOLLEF, 1993; LEU *et al.*, 1989; HALEY *et al.*, 1981b; FREEMAN, ROSNER, MCGOWAN, 1979; CRAVEN & STEGER, 1996), ou prolongá-la por quatro a nove dias (CRAIG & CONNELLY, 1984; LEU *et al.*, 1989; HALEY *et al.*, 1981b; FREEMAN *et al.*, 1979; MARTONE *et al.*, 1993; TABLAN *et al.*, 1997).

Nos EUA, estimativas conservadoras indicam que o custo direto desta hospitalização prolongada é de 1,2 bilhões de dólares por ano (MARTONE *et al.*, 1993; TABLAN *et al.*, 1997). Assim, a PH é um dos principais problemas de controle de infecção hospitalar na atualidade devido a sua elevada incidência, altas taxas de mortalidade e altos custos (TABLAN *et al.*, 1997).

1.3. PATOGÊNESE

Para que haja o aparecimento de infecção respiratória, pelo menos uma das três condições a seguir deve estar presente: (1) comprometimento dos mecanismos de defesa do hospedeiro; (2) inoculação de microorganismos em quantidade suficiente para alcançar a via aérea inferior do paciente e vencer suas defesas e (3) a presença de um microorganismo altamente virulento (CAMPBELL *et al.*, 1995; McEACHERN & CAMPBELL, 1998). Os patógenos podem alcançar o trato respiratório inferior por diversos caminhos (Figura 1), incluindo microaspiração de secreções colonizadas da orofaringe, aspiração de conteúdo esofagogástrico, inalação de aerossol infectado, ou, menos freqüentemente, por disseminação hematogênica de um sítio de infecção distante (principalmente nos pacientes em pós-operatório e naqueles que necessitam do uso crônico de cateteres genitourinários ou intravenosos) (TABLAN *et al.*, 1997), penetração exógena (por exemplo, drenagem torácica), inoculação direta na via aérea em pacientes intubados na UTI, e aspiração maciça de conteúdo gástrico (McEACHERN & CAMPBELL, 1998; CAMPBELL *et al.*, 1995). Finalmente, a translocação de bactérias do trato gastrointestinal tem sido recentemente considerada como um mecanismo de infecção pulmonar (TABLAN *et al.*, 1997; McEACHERN & CAMPBELL, 1998; CAMPBELL *et al.*, 1995). A causa mais freqüente, porém, é a microaspiração de secreções da orofaringe previamente colonizadas por microorganismos patogênicos (CAMPBELL *et al.*, 1995; SKERRETT, NIEDERMAN, FEIN, 1989; McEACHERN & CAMPBELL, 1998).

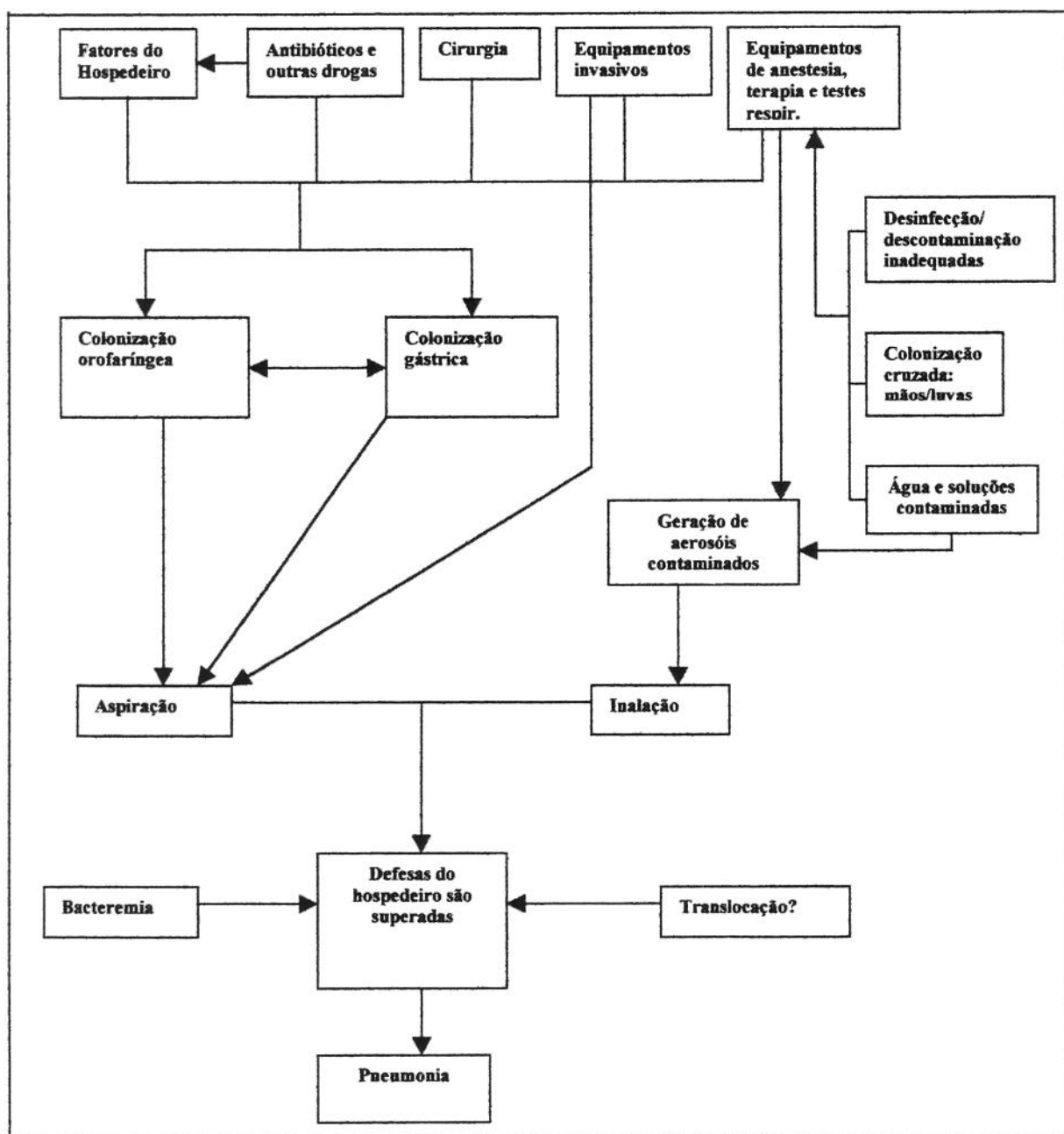


Figura 1: Patogênese da pneumonia bacteriana hospitalar. Adaptado de TABLAN *et al.*, 1997.

Embora a microaspiração seja um evento freqüente, relatada em até 45% dos voluntários saudáveis durante o sono (HUXLEY *et al.*, 1978; CAMPBELL *et al.*, 1995; TABLAN *et al.*, 1997), é a presença das bactérias patogênicas, que irão vencer as defesas do hospedeiro, que são importantes no desenvolvimento da pneumonia (CAMPBELL *et al.*, 1995). Pacientes com anormalidades na deglutição (em geral aqueles com depressão do nível de consciência, instrumentação do trato respiratório e/ou VM, ou ainda doenças ou instrumentação do trato gastrointestinal) ou que tenham sido submetidos a cirurgia são particularmente propensos a aspirar (TORRES *et al.*, 1990; CRAVEN *et al.*, 1986; CELIS *et al.*, 1988; HALEY *et al.*, 1981a; TABLAN *et al.*, 1997).

A alta incidência de pneumonia por bacilos Gram-negativos (BGN) em pacientes hospitalizados pode resultar de fatores que facilitem a colonização da faringe pelos mesmos e sua subsequente entrada no trato respiratório inferior (LOWRY *et al.*, 1987; NIEDERMAN *et al.*, 1984; REYNOLDS, 1987a; TABLAN *et al.*, 1997). Embora os BGN não sejam recuperados com freqüência, ou sejam encontrados em baixo número nas culturas de secreções da faringe de indivíduos normais (< 10%) (ROSENTHAL & TAGER, 1975; TABLAN *et al.*, 1997), a possibilidade de colonização aumenta substancialmente em pacientes comatosos, em pacientes tratados com antibióticos e em pacientes que tenham hipotensão, acidose, azotemia, alcoolismo, diabete melito, leucopenia, doença pulmonar, ou estejam utilizando tubo endotraqueal ou nasogástrico (LOWRY *et al.*, 1987; MACKOWIAK *et al.*, 1978; VALENTI *et al.*, 1978; TABLAN *et al.*, 1997), alcançando níveis de 35% em pacientes moderadamente graves e de 75% em pacientes gravemente enfermos (CAMPBELL *et al.*, 1995; TABLAN *et al.*, 1997).

Seguindo esta seqüência fisiopatológica, o primeiro passo é a colonização da orofaringe por bactérias patogênicas. Em pacientes hospitalizados, a colonização ocorre freqüentemente por BGN e *Staphylococcus aureus*.

A colonização por BGN começa com a aderência dos microorganismos às células epiteliais do hospedeiro (REYNOLDS, 1987a; WOODS *et al.*, 1980; NIEDERMAN, 1989a; JOHANSON *et al.*, 1980; TABLAN *et al.*, 1997). A aderência pode ser afetada por múltiplos fatores associados à bactéria, como a presença de *pilli*, *cilia* ou cápsula, ou pela produção de elastase ou mucinase. Os fatores associados ao hospedeiro são

a presença de polissacarídes e proteínas de superfície. Finalmente, entram em jogo fatores locais como o pH e a presença de mucina nas secreções respiratórias (REYNOLDS, 1987; WOODS *et al.*, 1980, 1981a, 1981b; ABRAHAM *et al.*, 1983; BEACHEY, 1981; RAMPHAL *et al.*, 1980; NIEDERMAN *et al.*, 1983, 1984, 1986; FRANKLIN *et al.*, 1987; PALMER *et al.*, 1986; DAL NOGARE & TOEWS & PIERCE, 1987; TABLAN *et al.*, 1997). Embora a interação exata não tenha sido muito bem elucidada, diversos estudos indicam que certas substâncias, como a fibronectina, podem inibir a aderência dos BGN às células do hospedeiro (ABRAHAM *et al.*, 1983; WOODS *et al.*, 1981b; PROCTOR, 1987; TABLAN *et al.*, 1997). Por outro lado, condições como má-nutrição, doença grave ou pós-operatório podem aumentar a aderência dos BGN (NIEDERMAN *et al.*, 1984, 1989a; ABRAHAM *et al.*, 1983; RAMPHAL *et al.*, 1980; DAL NAGORE *et al.*, 1987; TABLAN *et al.*, 1997).

O estômago pode ser também um importante reservatório de microorganismos causadores de pneumonia hospitalar (CRAVEN *et al.*, 1986; ATHERTON & WHITE, 1978; DU MOLIN *et al.*, 1982; KAPPSTEIN *et al.*, 1991; DASCHNER *et al.*, 1988; TORRES *et al.*, 1993; TABLAN *et al.*, 1997). O papel do estômago como um reservatório pode variar, dependendo das condições de base do paciente e das intervenções terapêuticas ou profiláticas instituídas (REUSSER *et al.*, 1989; DU MOLIN *et al.*, 1982; MARTIN *et al.*, 1993; INGLIS *et al.*, 1993a; PINGLETON, HINTHORN, LIU, 1986; DRIKS *et al.*, 1987; TABLAN *et al.*, 1997). Em indivíduos saudáveis, poucas bactérias sobreviveriam no estômago, na presença do ácido clorídrico e com pH < 2 (GARROD, 1993; TABLAN *et al.*, 1997). Entretanto, quando o pH eleva-se acima de 4, muitos microorganismos podem se multiplicar e alcançar altas concentrações (PINGLETON *et al.*, 1986; ARNOLD, 1993; RUDEL *et al.*, 1980; DONOWITZ *et al.*, 1986; TABLAN *et al.*, 1997). Isso pode ocorrer em pacientes idosos (ARNOLD, 1983; TABLAN *et al.*, 1997), em pacientes com acloridria (TABLAN *et al.*, 1997), íleo paralítico ou doença do trato gastrointestinal superior, e em pacientes que recebem dieta enteral (SILVA & GONTIJO FILHO & DAVID, 1994), antiácidos e antagonistas dos receptores de histamina (DU MOLIN *et al.*, 1982; PINGLETON *et al.*, 1986; DRIKS *et al.*, 1987; DONOWITZ *et al.*, 1986; PRIEBE *et al.*, 1992; ZINNER *et al.*, 1981; TABLAN *et al.*, 1997). Outros fatores, como refluxo duodenogástrico e a presença de bile, podem também contribuir para a colonização gástrica

em pacientes que tenham a motilidade intestinal comprometida. Estes últimos, porém, necessitam de maiores estudos (INGLIS *et al.*, 1993a; TABLAN *et al.*, 1997).

Uma vez colonizada a orofaringe, os patógenos devem alcançar o trato respiratório inferior por microaspiração das secreções da mesma. Ela ocorre não somente entre pacientes que apresentam comprometimento do nível de consciência (onde ocorre em até 70% dos casos), como também em quase metade dos indivíduos normais durante o sono (HUXLEY *et al.*, 1978; McEACHERN & CAMPBELL, 1998). O risco é também aumentado por doenças neurológicas, sedação, doença esofágica, uso de tubos intratraqueais e nasogástricos e refluxo gastroesofágico (OROZCO-LEVI *et al.*, 1995; McEACHERN & CAMPBELL, 1998). Uma vez depositado no trato respiratório inferior, os patógenos devem vencer as defesas do hospedeiro para que a infecção ocorra (McEACHERN & CAMPBELL, 1998).

A bactéria pode também entrar no TRI de pacientes hospitalizados pela inalação de aerossóis contaminados, gerados primariamente por equipamentos de terapia respiratória ou de anestesia (PIERCE *et al.*, 1970; TABLAN *et al.*, 1997). A inalação de aerossol contaminado pode ser particularmente perigosa para pacientes intubados, porque os tubos naso e orotraqueais possibilitam um acesso direto de altas concentrações de bactérias, que podem depositar-se profundamente no TRI do paciente (PIERCE & SANFORD, 1973; TABLAN *et al.*, 1997).

Outra possibilidade para o desenvolvimento de pneumonia é a disseminação hematogênica de uma infecção para o pulmão a partir de outro sítio de infecção (em geral, a partir de uma flebite ou endocardite do lado direito). A translocação bacteriana, que é a entrada de bactérias a partir da luz intestinal, através da mucosa, alcançando os linfonodos mesentéricos e os pulmões, têm sido demonstrada em modelos animais (DEITCH & BERG, 1987; TABLAN *et al.*, 1997). Entretanto, não existem dados suficientes para comprovar a importância deste mecanismo em humanos (FIDDIAN-GREEN & BAKER, 1991; TABLAN *et al.*, 1997).

Em pacientes com PAVM, a patogênese tem algumas variações. O TET serve como um complicador para as defesas do hospedeiro, não só por impedir a ação dos mecanismos de defesa da via aérea superior (VAS) como também dificultando a tosse e a limpeza mucociliar na via aérea inferior. Secreções contaminadas que ficam coletadas acima do balonete do TET, formando um "lago" em uma área que não pode ser facilmente alcançada por sondas de aspiração, podem drenar para o interior da árvore traqueobrônquica quando existirem variações no calibre da via aérea, especialmente durante a deglutição e a respiração (CAMPBELL *et al.*, 1995). Adicionalmente, uma vez que o balonete e o TET são corpos estranhos, eles podem tornar-se colonizados com bactérias, crescendo em um biofilme traqueal que pode ser embolizado para o trato respiratório inferior durante a aspiração (CAMPBELL *et al.*, 1995; McEACHERN & CAMPBELL, 1998).

Embora muitas bactérias colonizem a orofaringe antes de se introduzirem no trato respiratório inferior, a colonização desse sítio, antes do desenvolvimento da PAVM, nem sempre ocorre (McEACHERN & CAMPBELL, 1998). É conhecido o fato de que a *Pseudomonas sp.* pode colonizar a árvore traqueobrônquica sem ter primeiro aparecido na secreção orofaríngea de pacientes intubados, possivelmente por inoculação direta pelas mãos do pessoal da UTI ou por contaminação do equipamento de terapia respiratória (NIEDERMAN *et al.*, 1989b; CAMPBELL *et al.*, 1995). Estes fatores aumentam a incidência de pneumonia em pacientes com VM e podem ser a causa das diferenças no espectro dos patógenos potenciais (especialmente *P. aeruginosa* e *Acinetobacter spp.*) nesta população, quando comparada com outras pneumonias nosocomiais (CAMPBELL *et al.*, 1995).

1.4. FATORES DE RISCO

Embora os fatores de risco específicos variem muito de acordo com a população estudada, eles podem ser agrupados em três categorias principais: relacionados ao paciente, relacionados ao controle de infecções e relacionados aos procedimentos.

1.4.1. Fatores relacionados ao paciente

Geralmente refletem condições preexistentes que comprometem as defesas do hospedeiro. Estas incluem uma ou mais das seguintes condições: idade (mais de 70 anos), presença de doença de base grave, má-nutrição, coma ou outras causas que comprometam o nível de consciência, hospitalização prolongada e certas doenças como diabetes melito, insuficiência renal ou doença pulmonar crônica. A presença desses fatores pode aumentar substancialmente o risco de pneumonia (CAMPBELL *et al.*, 1995; McEACHERN & CAMPBELL, 1998).

1.4.2. Fatores relacionados ao controle de infecção:

Patógenos que causam PH, em geral *Staphylococcus aureus* e BGN, são ubíquos (WEINSTEIN, NATHAN, GRUENFELDER, 1980; MAKI, 1979; TABLAN *et al.*, 1997). Práticas de controle de infecção pouco efetivas podem levar à transmissão destes patógenos pelas mãos de médicos, enfermeiros e fisioterapeutas, entre outros, que estão contaminados ou transitoriamente colonizados por estes microorganismos (LARSON, 1981; GORMAN *et al.*, 1993; TABLAN *et al.*, 1997). Procedimentos como aspiração traqueal e a manipulação dos circuitos do respirador ou do TET aumentam a possibilidade de contaminação (GORMAN *et al.*, 1993; CADWALLADER, BRADLEY, AYLIFFE, 1990; TABLAN *et al.*, 1997). Isto pode acontecer tanto pela falta do hábito de lavar as mãos como também pela utilização das mesmas luvas em diferentes pacientes (TABLAN *et al.*, 1997).

Equipamentos utilizados em terapia respiratória (em geral, nebulizadores) e em exames diagnósticos (broncofibroscópio e espirômetros), como também em anestesia, são potenciais reservatórios e veículos para microorganismos (ROUBY *et al.*, 1989; CUNHA *et al.*, 1980; WHEELER, LANCASTER, KAISER, 1989; FRASER *et al.*, 1992; TABLAN *et al.*, 1997). Reservatórios contaminados de equipamentos que produzam aerossol (nebulizadores) podem permitir o crescimento de bactérias hidrofílicas e, subsequentemente, serem aerossolizadas para o TRI (PIERCE & SANFORD, 1973;

CRAVEN *et al.*, 1984b; TABLAN *et al.*, 1997). Bacilos Gram-negativos (em geral, *Pseudomonas sp.*, *Xantomonas sp.*, *Flavobacterium sp.*, *Legionella sp.* e micobactéria não tuberculosa) podem multiplicar-se em altas concentrações no líquido do nebulizador (ARNOW *et al.*, 1991; CARSON *et al.*, 1973, 1978; FAVERO *et al.*, 1971; TABLAN *et al.*, 1997) e aumentar o risco de PH (PIERCE *et al.*, 1970; PIERCE & SANFORD, 1973; ARNOW *et al.*, 1991; CRAVEN *et al.*, 1984b; ZURAVLEFF *et al.*, 1983; GORMAN, YU, BROWN, 1980; TABLAN *et al.*, 1997).

O umidificador dos respiradores pode dar origem à formação de um condensado no circuito da fase inspiratória, como resultado da diferença de temperatura entre o gás da fase inspirada e o ar ambiente (CRAVEN *et al.*, 1984b; TABLAN *et al.*, 1997). O tubo e o condensado podem rapidamente tornar-se contaminados em até duas horas após o início da VM, geralmente com bactérias que se originam da orofaringe do paciente (CRAVEN, GOULARTE, MAKE, 1984a). A entrada desse condensado na árvore traqueobrônquica do paciente pode ocorrer em diversos momentos, como durante a aspiração do TET ou da orofaringe, ajuste dos parâmetros do respirador, banhos no leito, administração de dietas e transporte, entre outras (TABLAN *et al.*, 1997).

Cateteres de sucção, bolsas de ressuscitação e oxímetros de fluxo podem também contribuir para a inoculação de microorganismos no TRI (TABLAN *et al.*, 1997).

1.4.3. Fatores relacionados aos procedimentos:

Numerosos procedimentos e terapias podem levar tanto ao comprometimento das defesas do hospedeiro como também aumentar a exposição à inoculação de bactérias (CRAVEN *et al.*, 1991; CELIS *et al.*, 1988; WEINSTEIN, 1991; DU MOLIN *et al.*, 1982; DRIKS *et al.*, 1987; TORRES *et al.*, 1992; CAMPBELL *et al.*, 1995). Certos agentes terapêuticos, particularmente os sedativos, podem deprimir acentuadamente as funções do sistema nervoso central (SNC) e aumentar a incidência de aspiração. Corticosteróides e agentes citotóxicos comprometem um grande número de funções vitais do hospedeiro. Cirurgias complicadas ou muito prolongadas, especialmente procedimentos tóraco-

abdominais, estão associadas com importantes alterações na função mucociliar e nas defesas celulares do hospedeiro, que levam a elevadas taxas de colonização da orofaringe e pneumonia. Os TET podem também comprometer a limpeza mecânica e mucociliar das vias aéreas inferiores, bem como causar injúria na superfície epitelial e predispor a um aumento da ligação da bactéria à superfície do trato respiratório (CAMPBELL *et al.*, 1995).

Muitas intervenções terapêuticas aumentam a exposição dos pacientes hospitalizados a grandes inóculos de bactérias. Por exemplo, o uso prolongado e inapropriado de antibióticos pode aumentar a colonização por bactérias resistentes aos mesmos, incluindo-se BGN potencialmente virulentos (WEINSTEIN, 1991; CAMPBELL *et al.*, 1995). Antiácidos e bloqueadores dos receptores H-2 de histamina, comumente usados na profilaxia contra gastrite e úlcera de estresse, podem aumentar a frequência de colonização gástrica por BGN e, possivelmente, a incidência de pneumonia (CRAVEN *et al.*, 1991; CELIS *et al.*, 1988; DU MOLIN *et al.*, 1982; DRIKS *et al.*, 1987; CAMPBELL *et al.*, 1995). A utilização de alimentação enteral pode levar a um crescimento excessivo de BGN, tanto pela contaminação da solução durante o preparo, como pela elevação do pH, e também levar ao aumento do volume gástrico favorecendo o refluxo (JACOBS *et al.*, 1990; CAMPBELL *et al.*, 1995). As próprias sondas nasogástricas provavelmente comprometem a função do esfíncter esofágico inferior, facilitando assim a aspiração e a contaminação bacteriana da árvore traqueobrônquica. O efeito de todas essas manipulações estará aumentado se o paciente for mantido na posição supina, porque essa posição aumenta a taxa de refluxo do conteúdo gástrico para os pulmões (TORRES *et al.*, 1992; CAMPBELL *et al.*, 1995). O TET não somente interfere nas defesas do hospedeiro, mas também pode tornar-se colonizado com um biofilme bacteriano que pode embolizar para o pulmão (INGLIS *et al.*, 1989; CAMPBELL *et al.*, 1995). Finalmente, secreções contaminadas podem formar um “lago” acima do balonete insuflado do TET e vazarem em torno do mesmo, entrando diretamente na via aérea inferior (CAMPBELL, *et al.* 1995).

1.5. ETIOLOGIA

A distribuição dos agentes etiológicos que causam PH varia entre os hospitais devido às diferenças entre suas populações de pacientes e os métodos diagnósticos empregados. Em geral, entretanto, as bactérias são os germes mais frequentemente encontrados (HORAN *et al.*, 1986; SCHABERG *et al.*, 1991; ; BARTLETT *et al.*, 1986; FAGON *et al.*, 1989; TORRES *et al.*, 1988, 1990; CHASTRE *et al.*, 1984; JIMENEZ *et al.*, 1989; PUGIN *et al.*, 1991; RELLO *et al.*, 1991; TABLAN *et al.*, 1997).

Sendo a microaspiração das secreções da via aérea superior, intensamente colonizadas com bactérias patogênicas, o caminho mais comum de entrada de bactérias no TRI, a etiologia das PH depende grandemente do tipo de microorganismo que coloniza a orofaringe (TABLAN *et al.*, 1997).

No estudo do NNIS realizado em hospitais americanos entre 1986-1989, publicado por SCHABERG (1991), as bactérias foram responsáveis por pelo menos 73% e os fungos por 4% dos microorganismos isolados de aspirado traqueal e escarro obtidos de pacientes com pneumonia. Nenhum vírus e somente poucas bactérias anaeróbias foram encontrados, provavelmente devido ao fato de culturas de vírus e bactérias anaeróbicas não terem sido realizadas rotineiramente nos hospitais que participaram do estudo (SCHABERG *et al.*, 1991; TABLAN *et al.*, 1997).

As pneumonias bacterianas nosocomiais são geralmente polimicrobianas. Os patógenos bacterianos mais frequentemente associados com PH são os BGN. Entretanto, o *Staphylococcus aureus* (especialmente os metilino-resistentes), outros cocos Gram-positivos (incluindo o *Streptococcus pneumoniae*) e o *Haemophilus influenzae* têm sido isolados recentemente com maior frequência (SCHABERG *et al.*, 1991; SCHLEUPNER & COBB, 1992; PROD'HOM *et al.*, 1994; ESPERSEN & GABRIELSEN, 1981; BARTLETT *et al.*, 1986; CRAVEN *et al.*, 1991; HIGUCHI, COALSON, JOHANSON, 1982; JIMENEZ *et al.*, 1989; HORAN *et al.*, 1986; BRYAN & REYNOLDS, 1984; ROUBY *et al.*, 1992; FAGON *et al.*, 1988, 1989, 1993b; RELLO *et al.*, 1991; INGLIS *et al.*, 1993b; PUGIN *et al.*, 1991; CHASTRE *et al.*, 1984, 1988; RODRIGUEZ DE CASTRO *et al.*, 1991; TORRES *et al.*, 1989; REUSSER *et al.*, 1989; CAMPBELL *et al.*, 1995; TABLAN *et al.*, 1997).

Devido à terapia inicial para PH ser freqüentemente empírica, o consenso da American Thoracic Society (ATS) desenvolveu um protocolo para tratar PH pela identificação de grupos específicos de pacientes, baseado na presença ou ausência de certos fatores de risco bem caracterizados e pelo limitado espectro de patógenos potenciais (CAMPBELL *et al.*, 1995; McEACHERN & CAMPBELL, 1998). Os patógenos podem ser definidos baseados numa variedade de fatores, incluindo a gravidade da própria pneumonia, a presença de doença preexistente, terapias anteriores (incluindo antibióticos) e tempo de hospitalização. O reconhecimento desses fatores permite a separação dos pacientes em grupos que formam a base do regime de tratamento a ser empregado. Para classificar o paciente apropriadamente, três questões devem ser respondidas: 1) a pneumonia é leve/moderada ou grave?; 2) fatores específicos do hospedeiro ou terapêuticos estão predispondo a um patógeno específico?; 3) a pneumonia é de início precoce (há menos de cinco dias da admissão) ou de início tardio (após cinco dias de hospitalização)? (SCHLEUPNER & COBB, 1992; PROD'HOM *et al.*, 1994; CAMPBELL *et al.*, 1995).

Certos microorganismos são comuns para todos os pacientes com PH e são chamados de microorganismos “universais”. Estes microorganismos “universais” incluem BGN entéricos não resistentes (*Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Serratia marcescens*), *Haemophilus influenzae*, microorganismos Gram-positivos, tais como o *Staphylococcus aureus* não multirresistente e o *Streptococcus pneumoniae*. É a presença de fatores de risco adicionais que resulta na inclusão de outros patógenos neste grupo (CAMPBELL *et al.*, 1995).

1.5.1. Pneumonia hospitalar leve a moderada

O espectro de patógenos associados com PH de leve a moderada gravidade está primariamente ligado à presença ou ausência de certos fatores de risco. Entre os pacientes sem fatores de risco, os patógenos mais freqüentemente encontrados são os do grupo “universais”. Quando a pneumonia ocorre em menos de cinco dias de hospitalização, certos microorganismos “universais” são mais freqüentemente encontrados, tais como: *Haemophilus influenzae*, *St. pneumoniae* e *S. aureus*; porém, qualquer dos microorganismos “universais” pode ser encontrado (RELLO *et al.*, 1992; SKERRET *et al.*, 1989; McEACHERN & CAMPBELL, 1998).

O espectro de patógenos potenciais aumenta quando a PH leve a moderada está associada com certos fatores de risco. Outros microorganismos deveriam ser considerados, dependendo dos fatores de risco presentes. Por exemplo, anaeróbios deveriam ser considerados, juntamente com microorganismos “universais”, em pacientes que tenham recentemente sofrido cirurgia tóraco-abdominal ou tenham obstrução por corpo estranho na via aérea, ou, ainda, uma aspiração de conteúdo gástrico comprovada. Entretanto, bactérias anaeróbicas são difíceis de isolar e podem apenas ser encontradas em um terço dos casos, muitas vezes como parte de uma infecção polimicrobiana. O espectro dos patógenos encontrados subsequente a uma aspiração de conteúdo gástrico comprovada é muitas vezes formado por BGN, principalmente em pacientes com denteição em mau estado ou na presença de um pH gástrico elevado ($\text{pH} > 3,5$). Com a aspiração gástrica, pode ser difícil distinguir a PH da pneumonite química sem infecção (AUBAS *et al.*, 1994; TORRES & EL-EBIARY, 1998).

A incidência de *S. aureus* como causa de PH está aumentando entre pacientes em coma, trauma craniocéfálico, infecção recente por vírus da *influenzae*, diabetes melito, história de uso de drogas injetáveis ou insuficiência renal crônica (CAMPBELL *et al.*, 1995).

Infecções por *Legionella* ocorrem mais freqüentemente em pacientes previamente tratados com corticosteróides. Epidemias nosocomiais por *Legionella* são detectadas também quando os sistemas de água hospitalar encontram-se contaminados (KLOSKI *et al.*, 1997; McEACHERN & CAMPBELL, 1998).

Se o paciente recebeu antibióticos previamente ou ficou hospitalizado por período de tempo prolongado, BGN com elevada resistência antimicrobiana e *S. aureus* multirresistente (SAMR) devem ser considerados. *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter spp.* são, muitas vezes, associados a múltiplos fatores, incluindo uma hospitalização prolongada na UTI, terapia antimicrobiana prévia, doença pulmonar estrutural e uso de corticosteróide, estando presentes em casos graves de pneumonia hospitalar. A terapia com corticosteróides também aumenta o risco de PH causada por *Aspergillus spp.*, *Nocardia*, *Mycobacterium tuberculosis* e *Pneumocystis carinii*, e isto provavelmente se deve aos efeitos da imunossupressão secundária (RODRIGUEZ *et al.*, 1992; SKERRET *et al.*, 1989; McEACHERN & CAMPBELL, 1998).

Quadro 1: Pacientes com PH leve a moderada, sem fatores de risco, iniciada em qualquer momento, ou pacientes com PH grave com início precoce.

Microorganismos “universais”

BGN Entéricos

E. coli

Klebsiella species

Proteus species

Serratia marcescens

Haemophilus influenzae

S. aureus oxacilino-sensíveis

S. pneumoniae

Quadro 2: Pacientes com PH leve a moderada, com fatores de risco, iniciada a qualquer momento.

Microorganismos “universais” associados a:

Anaeróbios (cirurgia abdominal recente ou aspiração maciça).

S. aureus (coma, trauma cranioencefálico, diabetes melito e falência renal)

Legionella species (altas doses de esteróides)

P. aeruginosa (permanência prolongada em UTI, esteróides, antibióticos, doença estrutural dos pulmões).

Quadro 3: Pacientes com PH grave, com fatores de risco e início precoce, ou com PH grave, de início tardio.

Microorganismos “universais” associada a:

P. aeruginosa

Acinetobacter sp.

Staphylococcus aureus multirresistente (SAMR)

Quadro 4: Definição de PH grave.

Admissão em UTI

Falência respiratória (necessidade de VM ou $FIO_2 > 0,35$ para manter uma Sat O₂ > 90%)

Progressão radiográfica rápida, pneumonia multilobar, ou cavitação

Evidência de sepse grave com hipotensão e/ou disfunção orgânica: choque (pressão sistólica < 90 mmHg ou diastólica < 60 mmHg)

Necessidade de vasopressores por mais de 4 h

Débito urinário < 20 ml/h ou < 80 ml/4h (a menos que outra explicação esteja disponível)

Falência renal aguda, requerendo diálise

(Modificado de CAMPBELL *et al.*, 1995)

1.5.2. Pneumonia Hospitalar Grave

Embora existam poucos estudos que definam pacientes com PH grave, a definição desenvolvida para uso em pacientes com pneumonia adquirida na comunidade pode ser estendida a esta população, e seus critérios são listados no quadro 4 (NIEDERMAN *et al.*, 1993; CAMPBELL *et al.*, 1995). A PH grave pode ocorrer tanto em pacientes que já estão internados em UTI, especialmente se estão recebendo VM, ou pode ser a causa da internação nestas unidades. A PH grave pode resultar da presença de fatores de risco específicos, que são usualmente múltiplos, ou da virulência dos agentes infectantes.

Embora os microorganismos “universais” sejam freqüentemente isolados nestes quadros, patógenos adicionais devem também ser considerados, especialmente se o paciente foi hospitalizado por mais de cinco dias ou se fatores de risco específicos estão presentes.

Quando ocorre uma PH grave com menos de cinco dias de admissão, em pacientes sem fatores de risco específicos para determinado patógeno, os germes possivelmente encontrados são os microorganismos “universais” (Quadro 1) (PROD’HOM *et al.*, 1994; CAMPBELL *et al.*, 1995). Os quadros mais comuns ocorrem após grandes cirurgias eletivas, cirurgias de emergência ou após um evento clínico grave e agudo (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico). Os microorganismos “universais” relacionados são *H. influenzae* e *S. aureus* oxacilino-sensíveis. Com o tempo, o espectro dos microorganismos colonizadores da orofaringe é possivelmente alterado, aumentando as taxas de colonização por BGN entéricos, tais como *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, e *E. coli* (JOHANSON *et al.*, 1972; PROD’HOM *et al.*, 1994; NIEDERMAN, 1990; CAMPBELL *et al.*, 1995).

Se o paciente desenvolve PH grave após cinco dias de hospitalização, os patógenos mais comumente encontrados são aqueles listados no Quadro 3. Os patógenos listados incluem os microorganismos “universais”, mais bactérias Gram-negativas altamente resistentes, tais como *P. aeruginosa* e *Acinetobacter spp.* Em alguns estudos, o *Staphylococcus aureus* multirresistente (SAMR) tem sido também encontrado nesta

população (RELLO *et al.*, 1994; CAMPBELL *et al.*, 1995). O mesmo espectro de bactérias deveria também ser considerado se os fatores de risco estão presentes, mesmo se a PH grave for de início precoce (CAMPBELL *et al.*, 1995).

A relação entre o *S. aureus* e fatores de risco para PH tem sido documentada em numerosos estudos. Infecções causadas por microorganismos multirresistentes são mais prováveis de ocorrer em pacientes que já estejam recebendo antibióticos antes do início da pneumonia (RELLO *et al.*, 1994; CAMPBELL *et al.*, 1995).

Pacientes com PH grave (Quadro 3) são potencialmente de risco para microorganismos resistentes, por várias razões. Primeiro, eles podem receber certas intervenções terapêuticas que predisõem a infecções com bactérias Gram-negativas virulentas ou podem ter várias condições que comprometam as defesas do hospedeiro, permitindo a infecção por tais microorganismos (MIDDLETON, BROUGHTON, KIRKPATRIK, 1992; CAMPBELL *et al.*, 1995). Além disso, a presença de certos microorganismos, como a *P. aeruginosa*, pode levar a uma pneumonia grave, ou um paciente pode tornar-se gravemente doente devido à presença de um patógeno que se tornou resistente em decorrência de antibioticoterapia prévia ineficaz.

Na UTI, aproximadamente um terço dos pacientes recebem VM (GROEGER *et al.*, 1993; CAMPBELL *et al.*, 1995). A bacteriologia da PAVM pode ser polimicrobiana em até 40% dos casos (FAGON *et al.*, 1989; CAMPBELL *et al.*, 1995). Nesta população, pacientes que tenham recebido antibióticos antes do desenvolvimento da pneumonia são particularmente predispostos a infecções pela *P. aeruginosa* ou *Acinetobacter spp.* (FAGON *et al.*, 1988; RELLO *et al.*, 1993; CAMPBELL *et al.*, 1995). Outros fatores de risco para pneumonia devida à *P. aeruginosa* incluem terapia com corticosteróides, má-nutrição, doenças estruturais pulmonares (bronquiectasias, fibrose cística), hospitalização prolongada e VM (NIEDERMAN, 1990; CAMPBELL *et al.*, 1995). Quando microorganismos resistentes causam pneumonia, principalmente tratando-se de superinfecção, a mortalidade é aumentada (RELLO *et al.*, 1991, 1993; CAMPBELL *et al.*, 1995). A “mortalidade atribuída” da PAVM devida à *P. aeruginosa* ou ao *Acinetobacter sp.* é maior do que naquelas associadas a outros microorganismos (FAGON *et al.*, 1989, 1993b; CAMPBELL *et al.*, 1995).

1.6. HISTÓRIA DA BRONCOSCOPIA

¹HIPÓCRATES (460 a 370 a.C.) teria aconselhado a intubação laríngea como medida extrema para crises de sufocação, como eram chamadas a asma e condições correlatas.

É provável que a inspeção da via aérea tenha sido inicialmente realizada com auxílio de um espelho de metal altamente polido, apesar de a história não documentar por quem. Em 1743, desenvolveu-se um espéculo através do qual poderia remover pólipos do nariz e da garganta (TYSON, 1957). Em 1807, ²BOZINI, de Frankfurt, Alemanha, iluminou o interior de vários canais usando um pequeno tubo de metal. Seu artigo, intitulado “*The light conductor, or a description of a simple apparatus for the illumination of internal cavities and spaces in the human body*”, foi imediatamente considerado como charlatanice. Essa técnica provou ser de pouco valor, porém estimulou outros investigadores a desenvolverem, posteriormente, vários instrumentos para examinar a parte superior de laringe (EDELL & SANDERSON, 1994; BECKER, 1995).

O exame endoscópico da laringe foi primeiramente possível em 1828, quando se notou que a laringe poderia tolerar a presença de um corpo estranho. Uma sonda de barbatana de baleia foi usada para introduzir um pedaço de esponja embebida em solução de nitrato de prata. Um cateter de borracha elástica foi introduzido através da laringe até o brônquio inferior (JACKSON & JACKSON, 1945).

Após muitos anos de trabalho, em 1885 ³O'DWYER aperfeiçoou um dispositivo de intubação que ele usou para aliviar estenoses da laringe em pacientes com difteria. Foi também lhe dado o crédito por notar as graves complicações de um corpo estranho retido no interior de um brônquio. Ele construiu um tubo de paredes finas para facilitar a expulsão de corpos estranhos da traquéia ou brônquios. Os trabalhos de ⁴GREEN

¹ HIPÓCRATES apud BECKER, H.D. - Gustav Killan: a biographical sketch. J. Bronchol., 2:77-83, 1995.

² BOZINI apud PATTERSON, E.J. - History of bronchoscopy and esophagoscopy for foreign body. Laryngoscopy, 36:157-75, 1926.

³ O'DWYER, J. (1885) apud BIRKETT, H.S. - Transatlantic development of rhinolaryngology. Laryngoscope, March:609-11, 1923.

⁴ GREEN, H., O'DWYER, J. (1828) apud EDELL, E.S. & SANDERSON, D.R. History of bronchoscopy. In: PRAKASH, U.B.S. **Bronchoscopy**. New York. Mayo Fundation, p. 7-11, 1994.

e O'DWYER estabeleceram os princípios da broncoscopia usada nos dias de hoje, isto é, a habilidade da laringe de tolerar a presença inicial e continuada de um corpo estranho (EDELL & SANDERSON, 1994).

1.6.1. O Broncoscópio rígido

⁵KIRSTEIN (1895) examinou o interior da laringe de um paciente com o tubo de O'Dwyer em 1895. Em 1897, ⁶KILLIAN (1897), conhecido como o "pai da broncoscopia" investigou a traquéia inferior e o brônquio principal usando o laringoscópio de Kirstein. Acredita-se que Killian convenceu um porteiro aposentado do hospital de Freiburg, Alemanha, a se submeter a um exame por uma pequena quantia em dinheiro (EDELL & SANDERSON, 1994).

Em 1898, no *Congress of Southwest German Laryngologists*, em Heidelberg, ⁶KILLIAN relatou três casos de extrações de corpos estranhos da árvore traqueobrônquica. Assim, começou a era do exame broncoscópico.

Em 1912, o broncoscópio foi aceito como um instrumento para visualização da traquéia e dos brônquios principais. Seu uso era quase que exclusivamente limitado à retirada de corpos estranhos. Com o aperfeiçoamento do broncoscópio rígido, porém, particularmente o desenvolvimento da visão frontal e angular, seu uso foi ampliado para outras doenças pulmonares, como atelectasias e supuração pulmonar, entre outras (EDELL & SANDERSON, 1994).

O broncoscópio rígido permaneceu como um instrumento para o diagnóstico e, em certas circunstâncias, para o tratamento de desordens da traquéia e brônquios principais. Poucas alterações ocorreram nas décadas subsequentes. Uma das principais foi relatada em 1965, onde materiais de biópsias foram obtidos de pacientes com doença pulmonar difusa (ANDERSEN & FONTANA & HARRISON, 1965).

⁵ KIRSTEIN, J. (1895) apud VON EIKEN, C. – The clinical application of the method of direct examination of the respiratory passes and the upper alimentary tract. Arch. Laryngol. Rhinol., NovÇ15., 1904.

⁶ KILLIAN, G. (1897) apud VON EIKEN, C. – The clinical application of the method of direct examination of the respiratory passes and the upper alimentary tract. Arch. Laryngol. Rhinol., NovÇ15., 1904.

A despeito desses avanços na tecnologia, o broncoscópio rígido tinha suas limitações, particularmente em pacientes com lesões periféricas dos lobos superiores. O desenvolvimento dos sistemas de fibras óticas levou à próxima fase da broncoscopia (EDELL & SANDERSON, 1994).

1.6.2. O broncoscópio flexível

Em 1870, ⁷TYNDALL (1879) relatou as propriedades ópticas das fibras de vidro. Entre os anos de 1927 e 1930, ⁸BAIRD e HANSELL lançaram a idéia de que essas fibras poderiam ser usadas, e, em 1930, o alemão ⁹LAMB advogou seu uso em um gastroscópio flexível. Porém, progressos reais não foram feitos até 1950, quando HOPKINS & KAPANY (1954) inventaram uma maneira de arranjar esses feixes de fibras e chamaram de fibroscópio (HOPKINS & KAPANY, 1954).

Em 1964, IKEDA (1964) estabeleceu o modelo para o primeiro broncoscópio flexível. Protótipos do broncofibroscópio foram completados por *Machida Endoscopic Company Ltd.*, e *Olympus Optical Company Ltd.*, em 1966. Em 1967, Ikeda aperfeiçoou o primeiro broncofibroscópio a tornar-se disponível comercialmente. Em abril de 1970, Ikeda apresentou seu instrumento e sua experiência no encontro anual da *American Bronchoesophagology Association*, o que levou à segunda era na exploração e documentação da árvore traqueobrônquica (EDELL & SANDERSON, 1994).

Na tentativa de melhorar a qualidade da endoscopia, Ikeda foi o precursor no desenvolvimento do videobroncoscópio, em 1987 (WATANABE, 1997). É um sistema alternativo para captação eletrônica de imagens, com sensores de cargas acopladas, mais conhecido como *charge coupled device*. Transmitindo sinais a um processador de vídeo com monitor de televisão de alta resolução, as imagens obtidas puderam ser digitalizadas e

⁷ TYNDALL, J. (1870) apud EDELL, E.S. & SANDERSON, D.R. – History of bronchoscopy. In: Prakash, U.B.S.- Bronchoscopy. New York, Mayo Foundation, p.7-11, 1994.

⁸ BAIRD, J.L. & HANSELL, C.W. apud IKEDA, S. – Atlas of flexible bronchofiberscopy. Tokyo: Igaku Shoin Ltda, pp. 6-10, 1974.

⁹ LAMB, H. apud IKEDA, S. – Atlas of flexible bronchofiberscopy. Tokyo: Igaku Shoin Ltda, pp. 6-10, 1974.

armazenadas em disco de computador. Dotada desse sistema, foi desenvolvida a versão do videobroncoscópio flexível, mais uma vez sob a orientação de Ikeda, para a firma japonesa Pentax, de Tóquio, tendo seu emprego sido validado em 1997 (XAVIER, 1999).

1.7. LAVADO BRONCOALVEOLAR (LBA)

Introduzido inicialmente em 1970 como um procedimento experimental para o estudo de componentes citológicos e humorais presentes na superfície alveolar, o LBA tornou-se um importante instrumento diagnóstico, com implicações clínicas tanto em infecções oportunistas como em patologias pulmonares imunológicas. Na década passada, seu uso expandiu-se e foi adotado como importante instrumento no diagnóstico convencional de pneumonias bacterianas em pacientes sem imunossupressão (SANCHES NIETO & CARRILLO ALCATRAZ, 1995).

O uso do LBA permite explorar a superfície alveolar de um pulmão normal e em condições patológicas. A idéia de se estudar as células e substâncias presentes na superfície alveolar por meio da lavagem precede o aparecimento do BFC. No início deste século, JACKSON (1928) introduziu uma série de modificações no broncoscópio rígido, que permitiram a realização do lavado brônquico (LB). Por 20 anos, o LB foi utilizado com propósitos terapêuticos, particularmente em pacientes com bronquiectasias (STITT, 1934). Mais tarde, novos aparelhos foram desenvolvidos, permitindo melhores resultados com a lavagem (CARLENS, 1949). Com o aparecimento do cateter de Métras foi possível ampliar a área onde o lavado era utilizado, porque ele permitia a canalização de um brônquio subsegmentar (MÉTRAS & CHARPIN, 1953). Este cateter tornou possível os primeiros estudos sobre a função imunológica do macrófago alveolar (MA), que foram realizados em voluntários humanos (HARRIS, SWENSON, JOHANSON, 1970; COHEN & CLINE, 1971; MANN *et al.*, 1971; FINLEY & LADMAN, 1972; RAMIREZ, KIEFFER, BALL, 1965). Como resultado da introdução do BFC por Ikeda *et al.* em 1960, vários experimentos foram realizados usando-se voluntários saudáveis fumantes (CANTRELL *et al.*, 1973). Os achados de REYNOLDS & NEWBALL (1974) serviram como base para numerosos estudos que analisaram as diferentes células e substâncias envolvidas no dano

inflamatório e na imunopatogênese de muitas doenças pulmonares (DANIELE, ALTOSE, ROWLAND, 1975; WARR *et al.*, 1977; LOW & DAVIS & GIANCOLA, 1978; LAWRENCE *et al.*, 1978; HUNNINGHAKE *et al.*, 1979; MERRIL *et al.*, 1980a; MERRIL, NAEGEL, REYNOLDS, 1980b).

O LBA tornou-se imediatamente popular, principalmente devido à facilidade de realização, reprodutibilidade e sua segurança e capacidade de explorar uma grande extensão do tecido pulmonar. Seu valor como um instrumento para explorar o pulmão deriva do fato de que o líquido obtido pelo LBA reproduz as alterações inflamatórias presentes no tecido pulmonar (HARLAN *et al.*, 1980). Dois simpósios internacionais aprovaram e recomendaram seu uso na prática clínica (BISERTE, CRÉTIEN, VOISIN, 1979; CRYSTAL, REYNOLDS, KALICA, 1986).

Até há poucos anos, o uso do LBA era limitado primariamente a duas áreas principais: estudo de doenças intersticiais pulmonares e diagnóstico de infecção por parasitas ou microorganismos oportunistas, em que a contaminação do líquido pela flora da orofaringe não representa um problema diagnóstico (REYNOLDS, 1987b). Em pacientes gravemente imunossuprimidos, com infiltrados pulmonares, o LBA é considerado o principal instrumento diagnóstico (STOVER *et al.*, 1984) para o diagnóstico de pneumonia bacteriana. Entretanto, esta prática tem sido questionada, por acreditar-se que as amostras obtidas são invariavelmente contaminadas pelas bactérias da orofaringe após sua passagem pelo canal de trabalho do BFC (BARTLETT *et al.*, 1976).

A contaminação do líquido por microorganismos potencialmente patogênicos limita a utilização do LBA como instrumento diagnóstico para pneumonia bacteriana (SANCHES NIETO & CARRILLO ALCATRAZ, 1995). Em 1987, um estudo propôs que as culturas obtidas pelo LBA fossem quantificadas como meio de aumentar sua efetividade (THORPE *et al.*, 1987).

1.7.1. Lavado broncoalveolar no diagnóstico de pneumonia associada à ventilação mecânica.

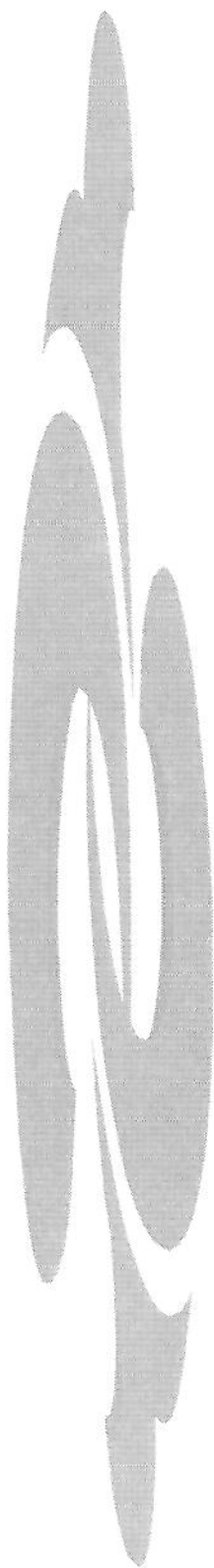
A maioria dos estudos investigando o LBA em pneumonia bacteriana foi feita em pacientes ventilados mecanicamente. O quadro 1 demonstra alguns desses trabalhos. Até muito recentemente, acreditava-se que a EP era o melhor método para se obter microorganismos em pacientes com VM e para diferenciar entre colonização do TRI e infecção pulmonar distal (WIMBERLY, *et al.*, 1979, 1982). Os estudos iniciais de HIGUCHI *et al.* (1982) e CHASTRE *et al.* (1984), que correlacionaram culturas da EP com os achados histopatológicos e culturas quantitativas de tecido pulmonar, estimularam pesquisas clínicas e experimentais nesta área. Desde então, numerosos trabalhos têm provado a eficácia da EP no diagnóstico de pneumonia associada à VM (VILLERS *et al.*, 1985; LORCH *et al.*, 1987; FAGON *et al.*, 1988; TORRES *et al.*, 1988; LAMBERT, VEREEN, GEORGE, 1989; SANCHES NIETO & CARRILLO ALCATRAZ, 1989). O uso da EP, entretanto, tem algumas desvantagens. A porcentagem de resultados falso-positivos e falso-negativos varia entre 10 e 30% (TORRES, GONZALEZ, FERREN, 1991b), particularmente em pacientes com doenças de base que favorecem a colonização da via aérea distal (POLLOCK *et al.*, 1983; XAUBET *et al.*, 1989), e naqueles com VM e uso prolongado de antibióticos (CHASTRE *et al.*, 1984; FAGON *et al.*, 1988; SANCHES NIETO & CARRILLO ALCATRAZ, 1989). O pequeno volume de secreção obtido usando-se a EP também contribui para estas taxas (HIGUCHI *et al.*, 1982; CHASTRE *et al.*, 1989a). Além disso, poucos casos de pneumonia polimicrobiana são detectados (FAGON *et al.*, 1989). Finalmente, as complicações do uso da EP, tais como pneumotórax e hemorragia endobrônquica, têm sido descritas (SANCHES NIETO & CARRILLO ALCATRAZ, 1989). Em quatro estudos recentes, a eficácia do LBA *versus* a EP foi comparada em animais (JOHANSON *et al.*, 1988) e em pacientes com VM (CHASTRE *et al.*, 1988, 1989b; TORRES *et al.*, 1989). A despeito dos bons resultados alcançados pelo LBA quando usado em pacientes não intubados, seu uso em pacientes sob VM tem sido mais controverso, principalmente devido à população heterogênea que tem sido estudada e aos diferentes métodos usados (SANCHES NIETO & CARRILLO ALCATRAZ, 1995).

Em um trabalho de JOHANSON *et al.* (1988), realizado em 35 macacos com VM prolongada, culturas de aspirado traqueal, líquido do LBA, amostras da EP e aspirados por agulha foram comparados com os achados histopatológicos de biópsia de pulmão. O LBA recuperou 74% de todos os espécimes presentes no tecido pulmonar, comparados com 41% obtidos pela EP e 56% pela aspiração por agulha. Os autores do estudo concluíram que as análises quantitativas de amostras obtidas pelo LBA refletiram o espectro microbiológico do pulmão e, assim, o LBA foi julgado como o mais eficiente e sensível dos três métodos empregados, embora suas especificidades tenham sido similares (TORRES, 1991a).

TORRES *et al.* (1989) também compararam o valor diagnóstico das culturas quantitativas, tanto da EP como do líquido do LBA, de 25 pacientes sob VM com suspeita de pneumonia de curta evolução que tinham sido empiricamente tratados com antibióticos por menos de 12 horas. As amostras do LBA foram processadas por métodos microbiológicos diferentes dos usados por outros autores (THORPE *et al.*, 1987; KAHN & JONES, 1987; JOHANSON *et al.*, 1988; CHASTRE *et al.*, 1988). O ponto de corte para as culturas tanto da EP como do líquido do LBA foi estabelecido em 10^4 ufc/ml. A correlação diagnóstica entre os dois procedimentos foi excelente. Quando ambos os métodos foram empregados juntamente, a sensibilidade foi de 84%. A sensibilidade e a especificidade do LBA foram 59% e 71%, respectivamente, enquanto os valores da EP foram de 59% e 86%. Entretanto, embora a sensibilidade de ambos os métodos tenha sido idêntica, a contagem de microorganismos recuperados foi diferente. Em somente 14 de 25 pacientes existiu concordância entre o tipo de microorganismo e o número de microorganismos isolados em ambos os métodos.

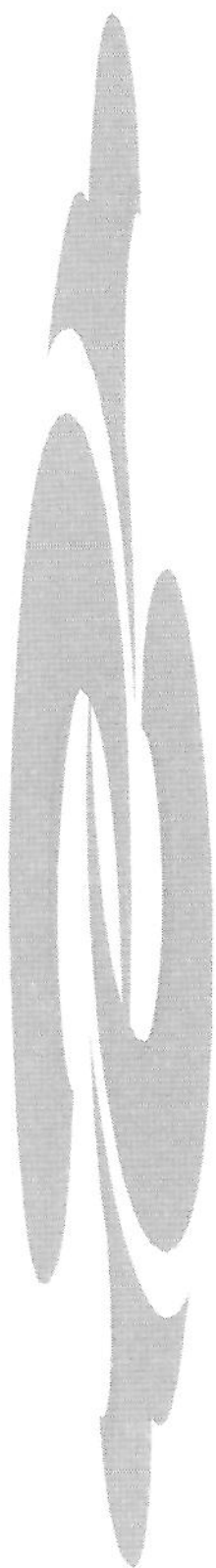
Quadro 5: Rendimento das culturas quantitativas do líquido do LBA em pneumonia bacteriana.

Referência	Ano	Nº de amostras	Sensibilidade	Especificidade
Khan e Jones	1987	75	100	100
Johanson <i>et al.</i>	1988	35	74	100
Torres <i>et al.</i>	1989	25	72	71
Gaussorgues <i>et al.</i>	1989	13	93	89
Rouby <i>et al.</i>	1992	69	70	69
Torres <i>et al.</i>	1994	30	50	45
Marquette <i>et al.</i>	1995	28	47	100
Chastre <i>et al.</i>	1995	20	91	78
Kirtland <i>et al.</i>	1997	39	63	96



2. JUSTIFICATIVA

A grande maioria dos pacientes que preenchem os critérios clínicos e radiológicos para o diagnóstico de pneumonias nosocomiais é tratada com um ou mais antibióticos. Considerando dados da literatura, parte desses pacientes não apresenta pneumonia. Mesmo nos casos corretamente diagnosticados, o tratamento empírico leva a taxas de insucesso terapêutico muito elevadas. Assim, a investigação diagnóstica é importante não somente para definir se o processo é realmente infeccioso como também para se isolar o agente etiológico responsável, permitindo uma terapêutica mais direcionada.



3. OBJETIVOS

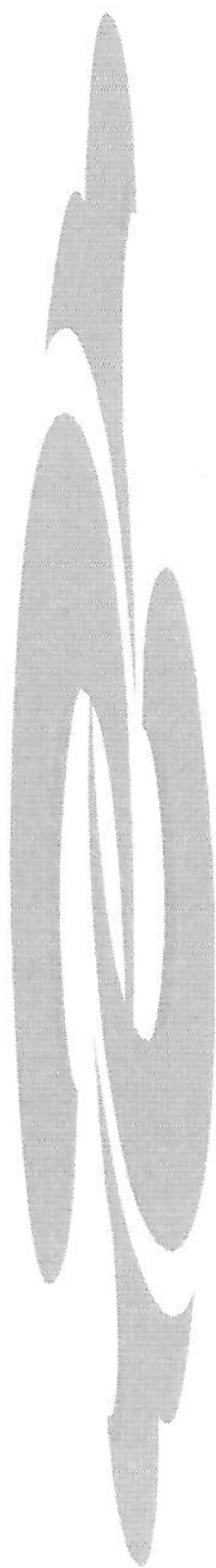
3.1. OBJETIVO GERAL

Validar a análise microbiológica e celular do líquido do LBA como procedimento diagnóstico nos casos de pneumonia associada à ventilação mecânica quanto à sua sensibilidade e especificidade, contribuindo também, para o conhecimento etiológico desse tipo de pneumonia em nosso meio.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Avaliar a sensibilidade e especificidade da cultura quantitativa do líquido do LBA no diagnóstico das PAVM.
2. Determinar a sensibilidade e especificidade da celularidade total (CT), neutrófilos (NE) e macrófagos alveolares (MA), como recurso diagnóstico para a PAVM.
3. Determinar a sensibilidade e especificidade da bacterioscopia como recurso diagnóstico das PAVM.
4. Determinar a validade dos critérios clínicos para o diagnóstico de PAVM.
5. Avaliar a segurança da realização do procedimento a partir da análise da ocorrência de hipoxemia, sangramento, pneumotórax e arritmias cardíacas, entre outras complicações possíveis.

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE



4. SUJEITOS E MÉTODOS

O presente trabalho foi realizado conjuntamente pela Disciplina de Pneumologia e a Unidade de Terapia Intensiva (UTI), ambas do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC/Unicamp), utilizando-se os Serviços de Microbiologia e Líquidos Biológicos da Divisão de Patologia Clínica e o Departamento de Anatomia Patológica, para processar o material.

Trata-se de um estudo de validação da análise microbiológica e celular do líquido do LBA como teste diagnóstico de PAVM (INGELFINGER *et al.*, 1987).

4.1. PACIENTES

Cento e vinte e três pacientes com suspeita de PAVM foram submetidos à BFCa e ao LBA, como rotina diagnóstica, entre os anos de 1993 e 1997, sendo que 39 destes foram também submetidos à biópsia pulmonar *post-mortem*. Dois pacientes que tiveram resultados discordantes entre a cultura quantitativa do fragmento da biópsia e o resultado histopatológico foram excluídos. Assim, trinta e sete pacientes compuseram o grupo de estudo desta pesquisa.

4.1.1. Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão para a investigação diagnóstica de PH, com auxílio do BFC e LBA, foram: pacientes sob VM por pelo menos 48 horas, com suspeita clínica de pneumonia definida por opacidade radiológica nova ou persistente e secreção traqueal purulenta, associadas ou não a um dos seguintes comemorativos clínicos e laboratoriais: febre [temperatura axilar (TAX) maior ou igual a 38°C] e leucocitose sangüínea (contagem absoluta de leucócitos maior ou igual a 10.000/mm³) (JOHANSON *et al.*, 1972; CRAVEN *et al.*, 1986; PINGLETON *et al.*, 1992).

4.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes com suspeita de imunossupressão, aqueles com instabilidade hemodinâmica grave (ou a apresentassem, durante o procedimento) ou com hipoxemia acentuada (queda da saturação arterial de O₂ abaixo de 90% com FiO₂ de 1,0), e os que apresentaram uma cultura (ou bacterioscopia) positiva para outro germe que não bactéria, ou aqueles com presença de células epiteliais acima de 2% no líquido do LBA.

4.2. MÉTODOS

4.2.1. Procedimentos

4.2.1.1. Monitorização durante a broncofibroscopia

O respirador foi reajustado em todos os casos, antes do exame, para permitir maior segurança. Os parâmetros colocados foram: fração inspirada de O₂ (FiO₂) de 1,0, frequência respiratória (FR) entre 5 e 20 irpm, pico de fluxo inspiratório menor ou igual a 60 l/min e alarme da pressão de pico colocado em um nível que permitisse uma adequada ventilação, isto é, um volume corrente (VC) o mais próximo possível do que estava sendo usado pelo paciente antes da BFCa.

Realizou-se, em todos os pacientes a monitorização de parâmetros respiratórios e cardiopulmonares tais como volume corrente exalado, pico de pressão inspiratória, oximetria de pulso (SpO₂), pressão arterial sistêmica e eletrocardiografia contínua em única derivação (cardioscopia).

Sedação foi usada em todos os pacientes, com ou sem agentes bloqueadores neuromusculares (BNM) de ação curta. A grande maioria dos pacientes já se encontrava sedada (utilizando midazolan e citrato de fentanila ou tiopental sódico). Alguns, porém, foram sedados exclusivamente para o procedimento. Nestes casos, utilizou-se sempre o midazolan, com ou sem BNM.

Evitou-se o uso de anestésico local, pelo seu efeito antibacteriano. Foram instilados, porém, em alguns casos, 2 ml de lidocaína à 1%, no segmento brônquico a ser lavado (RANKIN,1989; KIRKPATRIK & BASS,1989).

Realizaram-se, em todos os pacientes, fisioterapia respiratória e aspiração das secreções, momentos antes do exame, para minimizar a contaminação do canal de trabalho do broncofibroscópio.

4.2.1.2. Técnica da broncofibroscopia e do LBA

A técnica utilizada para a realização da broncofibroscopia e do LBA foi a recomendada por Meduri, em 1992, para a padronização das técnicas broncofibroscópicas em pneumonias associadas à ventilação mecânica (MEDURI & CHASTRE, 1992a), que é descrita a seguir.

Para minimizar o vazamento de ar durante o procedimento, utilizaram-se adaptadores para o tubo orotraqueal (TOT) ou para o traqueóstomo (TRAQ).

O tamanho do tubo endotraqueal era pelo menos 1,5 mm maior do que o diâmetro externo do broncofibroscópio, para permitir uma adequada oxigenação durante o procedimento.

O broncofibroscópio foi introduzido através do adaptador, passando pelo TET (ou TRAQ), alcançando-se a árvore traqueobrônquica sem se utilizar o aspirador, para evitar a contaminação do aparelho.

Escolheu-se o local da realização do lavado broncoalveolar com base no radiograma de tórax (ou tomografia computadorizada, quando disponível) e pela visualização de secreções em determinado segmento brônquico.

O broncofibroscópio foi introduzido no segmento brônquico até ficar encaixado, para evitar o refluxo durante o LBA. Iniciou-se, então, a infusão de solução salina fisiológica à 0,9%. Aliquotas de 20 ml foram infundidas separadamente. O líquido

dos primeiros 40 ml foi coletado isoladamente e denominado “alíquota brônquica”, por ser um material com maior probabilidade de contaminação. O líquido das alíquotas subseqüentes, denominadas “alíquotas alveolares”, foi coletado em separado. O volume total infundido foi de 200 ml.

Utilizaram-se, para o transporte, frascos de polipropileno que foram enviados ao laboratório o mais rápido possível, todos num tempo inferior a 30 minutos. Os espécimes foram divididos assepticamente em porções apropriadas para análises citológica e microbiológica e pesquisa de células neoplásicas. O volume mínimo aceitável para as análises citológica e microbiológica da fração alveolar foi de cinco ml para cada uma. Todas as análises foram realizadas dentro do prazo máximo de duas horas após a coleta, sendo o material mantido em temperatura ambiente.

4.2.1.3. Biópsia de pulmão a céu aberto *post-mortem*

Fragmentos de tecido pulmonar foram obtidos por meio de toracotomia, dentro de no máximo uma hora após o óbito, nos pacientes que tinham realizado o LBA há no máximo três dias. Após posicionar o paciente em decúbito lateral, a região que se estendia do externo à linha axilar posterior foi preparada para toracotomia com utilização de anti-sépticos (solução de povidine-iodo). Fez-se uma incisão intercostal estendendo-se da linha médio-clavicular à linha médio-axilar. Duas biópsias foram realizadas: a primeira medindo aproximadamente cerca de 1/1/1 cm e a segunda aproximadamente 7/4/4 cm.

O primeiro fragmento foi enviado de imediato, assepticamente, para o Laboratório de Microbiologia, em um frasco estéril com solução salina à 0,9% (para a realização de cultura quantitativa), e o segundo, ao Departamento de Anatomia Patológica, em um frasco com formol à 10%.

4.2.2. Análises microbiológica e celular do líquido do LBA

A alíquota brônquica foi enviada ao Laboratório de Microbiologia para a realização de pesquisa direta de fungos, pela coloração de Grocott, e de micobactérias, pela coloração de Ziehl-Neelsen.

As alíquotas alveolares foram assim divididas:

- Laboratório de Microbiologia: aproximadamente 5 ml da amostra alveolar foram separados para a realização de bacterioscopia para germes comuns, feita pela coloração do Gram, e cultura para fungos e micobactérias nos meios de Sabouraud e Lowenstein-Jensen, respectivamente, e cultura quantitativa.

A cultura quantitativa foi realizada pelo método da diluição, como recomendado por BASELSKI *et al.* (1992), assim descrito: o material que chegou ao laboratório foi imediatamente colocado no vortex, sem refrigeração prévia, por 30 a 60 segundos. Do líquido do LBA pipetou-se 0,1 ml, que foi colocado em uma placa de ágar de chocolate (representando uma diluição de 1:10). Outra alíquota de 0,1 ml foi pipetada e diluída em 9,9 ml de solução salina à 0,9%, e 0,1 ml desta diluição foi colocada em outra placa de ágar de chocolate (representando uma diluição de 1:1000). Esta última diluição foi novamente diluída em 9,9 ml de solução salina à 0,9% e outros 0,1 ml foram finalmente colocados em uma placa de ágar de chocolate, representando uma diluição de 1:100.000.

Foram consideradas positivas as culturas que obtiveram crescimento igual ou superior a 10.000 unidades formadoras de colônias por mililitro (ufc/ml).

- Laboratório de Líquidos Biológicos: para contagem global e específica de células (análise microscópica).

A microscopia das células do LBA foi feita segundo as orientações de BASELSKI *et al.* (1992), descritas a seguir.

O restante do material proveniente das alíquotas alveolares foi transferido para um único recipiente de poliestireno e homogeneizado. A partir desse material, realizaram-se as contagens global e diferencial de células.

A contagem global de células e hemácias foi realizada em câmara de contagem de Neubauer, sendo o resultado expresso em número de células por mililitro (cels/ml). Realizou-se a contagem diferencial de células em material submetido à citocentrifugação, utilizando-se um volume de amostra entre 50 e 500 microlitros, na proporção inversa ao número de células presentes na amostra; assim, o material foi citocentrifugado durante 10 (dez) minutos, a 800 rotações por minuto (rpm), e corado por um corante básico azul de May-Grünwaldt, após secar ao ar em temperatura ambiente.

Foram analisados ao microscópio ótico comum, com aumento de 100 vezes, de 300 a 500 elementos celulares, sendo o resultado expresso em porcentagem de linfócitos, monócitos, plasmócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos e células epiteliais (ciliadas e/ou pavimentosas). As células epiteliais revelavam a presença ou não de contaminação com outros materiais (orofaríngeos e/ou brônquicos), sendo que a amostra era automaticamente excluída do estudo sempre que elas estivessem presentes em porcentagem superior a 2%.

4.2.3. Processamento do fragmento da biópsia pulmonar

4.2.3.1. Cultura quantitativa do fragmento de biópsia de pulmão

O material enviado ao laboratório de microbiologia foi utilizado para pesquisa e cultura de micobactérias e fungos, com as mesmas técnicas utilizadas para o LBA. Realizou-se, também, a cultura quantitativa deste fragmento pela técnica da diluição seriada, como recomendado por BASELSKI *et al.* (1992).

Para cada meio grama de tecido, acrescentaram-se cinco ml de solução salina e foi realizada uma homogeneização. Dessa mistura foi retirado 0,1 ml e semeado em meio de ágar de chocolate, representando uma diluição de 1:100. Outro 0,1 ml do homogeneizado foi diluído em 0,9 ml de solução salina e 0,1 ml dessa mistura foi semeado em outra placa

de ágar de chocolate, representando uma diluição de 1:1.000. O restante dessa solução foi diluído sucessivamente em 0,9 ml de solução salina, e 0,1 ml de cada solução foi semeado sucessivamente em placas de ágar de chocolate, representando diluições de 1:10.000, 1:100.000 e 1:1.000.000.

A cultura da biópsia de pulmão foi considerada positiva quando houve um crescimento igual ou maior do que 10^4 unidades formadoras de colônias por grama de tecido (ufc/g).

4.2.3.2. Anatomopatológico

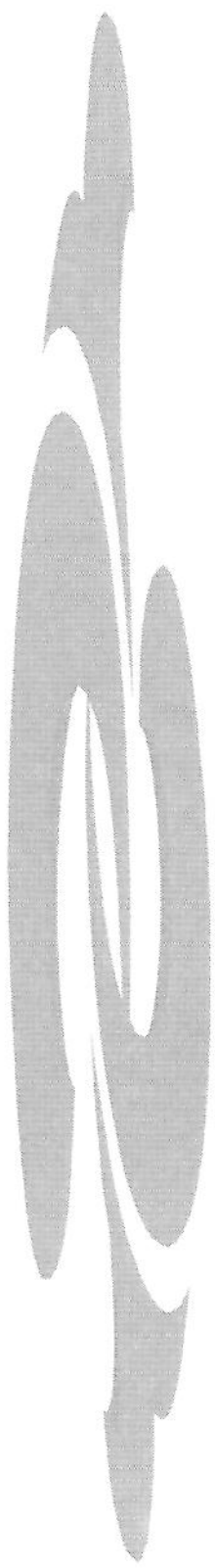
O fragmento foi enviado ao Departamento de Anatomia Patológica em fixador (formol à 10%), sendo processado na rotina e corado com hematoxilina e eosina.

Fez-se a interpretação da biópsia de pulmão baseada nos critérios descritos por KATZENSTEIN & ASKIN (1990). Assim, o diagnóstico histopatológico presuntivo de pneumonia incluiu a presença de infiltrado neutrofílico na região dos bronquíolos terminais, rodeados por alvéolos que estão parcialmente preenchidos por neutrófilos, exsudatos fibrinosos e restos celulares.

O diagnóstico de certeza de pneumonia foi feito quando os achados histopatológicos acima descritos eram concordantes com uma cultura quantitativa positiva ($\geq 10^4$ ufc/g) do fragmento da biópsia, e excluído quando a cultura quantitativa da biópsia de pulmão era menor que 10^4 ufc/g e o anatomopatológico (AP) não encontrava as alterações compatíveis com pneumonia.

Análise estatística

As diferenças entre as médias foram testadas através do teste *t* de Student para as variáveis contínuas. As diferenças entre proporções para os dados categóricos foram verificados através do teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher quando apropriado. A sensibilidade, especificidade e os valores preditivos positivos e negativos foram definidos após um teste metodológico de validação, usando um ponto de corte que maximizasse uma taxa de positivos verdadeiros, no caso de variáveis contínuas. Os achados foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$.



5. RESULTADOS

5.1. DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES POR IDADE E SEXO.

A idade dos 37 pacientes estudados variou de 15 a 72 anos, com média de 37,5 anos. A distribuição por faixa etária foi: sete pacientes até os 20 anos (18,9%); 11 entre 21 e 30 anos (29,7%); 11 entre 31 e 60 anos (29,7%) e oito acima de 60 anos (21,6%) (Tabela 1). Houve uma predominância do sexo masculino: 26 homens (70,3%) contra 11 mulheres (29,7%) (Tabela 2).

5.2. ASPECTOS CLÍNICOS E RADIOLÓGICOS

Em relação ao diagnóstico da doença de base que causou a insuficiência respiratória aguda ou a necessidade de ventilação mecânica registraram-se 17 pacientes com doenças clínicas, 11 com doenças cirúrgicas e 9 traumatizados (Tabela 3).

Os achados radiológicos foram assim divididos: seis pacientes com opacidade heterogênea localizada, 10 com opacidade homogênea localizada e 21 com opacidade heterogênea difusa (Tabela 4).

Tabela 1: Distribuição etária dos pacientes estudados.

Varição da idade	15 a 72 média de 37,5
Até 20 anos	7 (18,9%)
De 21 a 30 anos	11 (29,7%)
De 31 a 60 anos	11 (29,7%)
Acima de 60 anos	8 (21,6%)
Total	37 (100%)

Tabela 2: Distribuição dos pacientes estudados segundo o sexo.

Masculino	26 (70,3%)
Feminino	11 (29,7%)
Total	37 (100%)

Tabela 3: Distribuição dos pacientes estudados segundo a doença de base que levou à VM.

Doença clínica	17 (45,9%)
Doença cirúrgica	11 (29,7%)
Traumatizados	9 (24,3%)
Total	37 (100%)

Tabela 4: Distribuição dos pacientes estudados segundo os achados no radiograma de tórax.

Opacidade heterogênea localizada	6 (16,2%)
Opacidade homogênea localizada	10 (27,0%)
Opacidade heterogênea difusa	21 (56,7%)
Total	37 (100%)

5.3. BIÓPSIA DE PULMÃO

Os 37 pacientes estudados foram divididos em dois grupos, baseados nos resultados da biópsia de pulmão: grupo 1, pacientes com pneumonia; e grupo 2, pacientes sem pneumonia. No grupo 1, definido pela presença de cultura do fragmento de pulmão positiva ($\geq 10^4$ ufc/g de tecido) associada a exame histopatológico compatível com pneumonia, foram encontrados 20 (54,0%) pacientes, e, no grupo 2, 17 (45,9%) pacientes. A tabela 5 demonstra esses achados.

5.4. CULTURA DO LAVADO BRONCOALVEOLAR.

A cultura do líquido do LBA foi positiva em 19 dos pacientes estudados (51,3%) e negativa em 18 (48,6%) (Quadro 6).

5.5. DESEMPENHO DIAGNÓSTICO DO LBA

Confrontando-se os resultados obtidos na cultura e no exame histopatológico dos fragmentos de pulmão obtidos em biópsia a céu aberto (padrão-ouro para o diagnóstico de pneumonia) com os resultados de cultura do líquido do LBA (aqui considerado como teste a ser validado para o diagnóstico de pneumonia em pacientes sob VM), numa tabela 2 x 2, conforme demonstrado no Quadro 6, obtêm-se medidas de sensibilidade de 90%, especificidade de 94,1%, valor preditivo positivo de 94,7% e valor preditivo negativo de 88,8%.

Quadro 6: Desempenho diagnóstico do LBA, confrontando-se seus resultados com cultura e exame histopatológico de fragmento de pulmão obtido em procedimento de biópsia a céu aberto (padrão-ouro para o diagnóstico de pneumonia).

Teste	Padrão-Ouro	
	(+)	(-)
LBA (+)	18	1
	(a)	(b)
LBA (-)	2	16
	(c)	(d)
	20	17
	(a + c)	(b + d)
1. Sensibilidade	$= a / a + c = 18 / 20 = 90\%$	
2. Especificidade	$= d / b + d = 16 / 17 = 94,1\%$	
3. Valor preditivo (+)	$= a / a + b = 18 / 19 = 94,7\%$	
4. Valor preditivo (-)	$= d / c + d = 16 / 18 = 88,8\%$	

Tabela 5: Distribuição dos pacientes estudados segundo os resultados dos exames anatomopatológicos e da cultura dos fragmentos de biópsia pulmonar.

Grupo 1	Com pneumonia	20 (54%)
Grupo 2	Sem pneumonia	17 (45,9%)
Total		37 (100%)

5.6. BACTÉRIAS ENCONTRADAS NO LBA E NA BIÓPSIA DE PULMÃO

A tabela 6 mostra os germes encontrados e suas freqüências, relativos ao LBA e à biópsia. O quadro 7 mostra a lista dos 20 pacientes do grupo 1 com suas respectivas bactérias. O germe mais freqüentemente encontrado foi o *Staphylococcus aureus* [7/25 no LBA (32%) e 8/27 na biópsia (29,6%)], seguido pelo *Acinetobacter baumannii* [5/25 no LBA (20%) e 5/27 na biópsia (18,5%)]. No grupo 2, somente um paciente teve a *Pseudomonas aeruginosa* isolada no LBA. Como podemos observar na tabela 6, o LBA foi capaz de isolar 25 das 27 bactérias recuperadas na biópsia (92,5%), sendo que os dois germes não isolados foram em pneumonias polimicrobianas (observar os pacientes 4 e 11, no quadro 7). Interessante, porém, foi o achado no paciente 13, em que o LBA foi capaz de isolar as mesmas quatro bactérias da biópsia de pulmão (Quadro 7).

Tabela 6: Bactérias cultivadas nos espécimes de tecido pulmonar e líquido do LBA, no subgrupo de pacientes com pneumonia (grupo 1).

	Biópsia	LBA
S. aureus	8	7
A. baumannii	5	5
P. aeruginosa	5	4
E. cloacae	2	2
P. mirabilis	1	1
St. pneumoniae	1	1
M. lacernata	1	1
St. liquefaciens	1	1
H. influenzae	1	1
St. viridans	1	1
St. pyogenes	1	1
Total	27	25

Quadro 7: Bactérias encontradas (por paciente) nas culturas quantitativas do LBA e da biópsia de pulmão (B) dos pacientes do grupo 1.

1. *A. baumannii* (LBA + B)
2. *S. aureus* (LBA + B)
3. *P. mirabilis* (LBA + B)
4. *A. baumannii* e *P. aeruginosa* (LBA + B)
5. *St. pneumoniae* (LBA + B)
6. *S. aureus* (LBA + B)
7. *P. aeruginosa* + *M. lacernata* (LBA + B)
8. *E. cloacae* + *A. baumannii* (LBA + B)
9. *S. aureus* (B)
10. *S. aureus* (LBA + B)
11. *S. aureus* + *Enterobacter cloacae* (LBA + B)
12. *P. aeruginosa* (LBA + B)
13. *H. influenzae* + *S. aureus* + *St. pyogenes* + *St. viridans* (LBA + B)
14. *P. aeruginosa* (LBA + B)
15. *S. aureus* (LBA + B)
16. *S. aureus* (LBA + B)
17. *Serratia liquefaciens* (LBA + B)
18. *A. baumannii* (LBA + B)
19. *A. baumannii* (LBA + B)
20. *P. aeruginosa* (B)

5.7. RESULTADOS ENCONTRADOS NA BACTERIOSCOPIA DO LBA

A bacterioscopia do líquido do LBA foi negativa em 16 de 17 pacientes (94,1%) do grupo 2 e positiva em 17 de 20 pacientes (85%) do grupo 1, sendo porém positiva, com correlação correta (isto é, as bactérias presentes na cultura estavam correlacionadas com a bacterioscopia), em apenas 11 de 20 pacientes (55%) (Quadro 8).

Quadro 8: Resultados da bacterioscopia do líquido do LBA e percentagem de correlação com resultados de cultura, segundo a presença ou não de pneumonia.

Teste	Padrão-Ouro	
	(+)	(-)
Bact (+)	17 (a)	1 (b)
Bact (-)	3 (c)	16 (d)
	20 (a + c)	17 (b + d)

1. Sensibilidade $= a / a + c = 17 / 20 = 85\%$
2. Especificidade $= d / b + d = 16 / 17 = 94,1\%$
3. Valor preditivo positivo $= a / a + b = 17 / 18 = 94,4\%$
4. Valor preditivo negativo $= d / c + d = 16 / 19 = 84,2\%$

5.8. RESULTADOS ENCONTRADOS DA CELULARIDADE TOTAL (CT) DO LÍQUIDO DO LBA

A média da CT encontrada nos pacientes do grupo 1 foi de 804.975 células, variando entre 140.000 e 1.745.000. Dezoito de 20 pacientes (90%) tiveram 400.000 células ou mais. A média de células encontradas no grupo 2 foi de 232.352 células, variando entre 52.500 e 1.050.000. Dezesesseis de 17 pacientes desse grupo tiveram celularidade menor do que 400.000 células (Quadro 9).

Quadro 9: Resultados da CT do líquido do LBA, demonstrando sua média e frequência em relação a um ponto de corte de 400.000 células, nos subgrupos com e sem pneumonia.

	Média CT	≥ 400.000	Menos de 400.000
Grupo 1	804.975 (140.000 - 1.745.000)	18/20 (90%)	2/20 (10%)
Grupo 2	232.352 (52.500 - 1.050.000)	1/17 (5,8%)	16/17 (94,11%)

$p < 0,0001$

5.9. RESULTADOS ENCONTRADOS DOS MACRÓFAGOS ALVEOLARES (MA) NO LÍQUIDO DO LBA

A contagem média MA foi de 14,17% entre os pacientes do grupo 1, variando entre 2 e 56%. Apenas dois de 20 pacientes tiveram uma percentagem acima de 30%. No grupo 2, a média dos MA foi de 55,76%, variando entre dois e 91%. Treze de 17 pacientes tiveram mais de 30% de MA (Quadro 10).

Quadro 10: Resultados do MA no líquido do LBA, demonstrando sua média e frequência em relação a um ponto de corte de 30%, nos subgrupos com e sem pneumonia.

	Média MA	> 30%	≤ 30%
Grupo 1	14,17% (2-56%)	2/20 (10%)	18/20 (90%)
Grupo 2	55,76% (2-91%)	13/17 (76,47%)	4/17 (23,52%)

5.10. RESULTADO DOS NEUTRÓFILOS (NE) ENCONTRADOS NO LÍQUIDO DO LBA

A contagem média de neutrófilos no grupo 1 foi de 77,85%, variando entre 27 e 98%. Dezenove de 20 pacientes (95%) tiveram uma contagem igual ou superior a 50%, nesse grupo. No grupo 2, a contagem média foi de 25,25%, variando entre 2 e 97%. Quinze de 17 pacientes (88,2%) tiveram menos de 50% de neutrófilos (Quadro 11).

Quadro 11: Resultados do NE no líquido do LBA, demonstrando sua média e frequência em relação a um ponto de corte de 50%, nos subgrupos com e sem pneumonia.

	Média NE	≥ 50%	< 50%
Grupo 1	77,85%	19/20	1/20
	(27-98%)	(95%)	(5%)
Grupo 2	25,25%	2/17	15/17
	(2-97%)	(11,76%)	(88,23%)

5.11. CORRELAÇÃO ENTRE OS RESULTADOS DAS ANÁLISES DE MA, BACT, CT E NE E SUAS COMBINAÇÕES.

Com o objetivo de tentar estabelecer um marcador para pacientes com PAVM, os resultados obtidos em relação à celularidade total (CT), porcentagem de neutrófilos (NE), macrófagos alveolares (MA) e bacterioscopia (BACT) são demonstrados, em todas as combinações possíveis, no quadro 12, incluindo seus resultados isolados.

Quadro 12: Sensibilidade e especificidade das diversas combinações entre: MA, BACT, CT, NE.

Critérios de inclusão nos grupos

Grupo 1: $MA \leq 30\%$, B (+), $C \geq 400.000$ e $N \geq 50\%$.

Grupo 2: $MA > 30\%$, B (-), $C < 400.000$ e $N < 50\%$.

	Grupo 1 (Sens.)	Grupo 2 (Esp.)
MA + BACT + CT + NE =	15/20 (75%)	12/17 (70%)
MA + BACT + CT =	15/20 (75%)	12/17 (70%)
MA + BACT + NE =	16/20 (80%)	13/17 (76,4%)
BACT + CT + NE =	15/20 (75%)	13/17 (76,4%)
MA + CT + NE =	17/20 (85%)	13/17 (76,4%)
MA + BACT =	16/20 (80%)	13/17 (76,4%)
MA + CT =	17/20 (85%)	13/17 (76,4%)
MA + NE =	18/20 (90%)	14/17 (82,3%)
BACT + CT =	16/20 (80%)	15/17 (88,2%)
BACT + NE =	16/20 (80%)	14/17 (82,3%)
CT + NE =	17/20 (85%)	14/17 (82,3%)
MA	18/20 (90%)	13/17 (76,4%)
BACT	11/20 (55%)	16/17 (94,2%)
CT	18/20 (90%)	16/17 (94,1%)
NE	19/20 (95%)	15/17 (88,2%)

5.12. FEBRE E LEUCOCITOSE

Com relação à presença de leucocitose sangüínea e febre, não houve diferença significativa entre os percentuais de pacientes do grupo 1 e do grupo 2 ($p = 0,28$ e $p = 0,09$, respectivamente), conforme mostrado na tabela 7. Quando se associaram os critérios de febre e leucocitose, também não se notou diferença significativa entre os dois grupos ($p = 0,43$) (Tabela 7).

Tabela 7: Distribuição percentual dos pacientes do grupo 1 e do grupo 2 segundo a presença de leucocitose (número de leucócitos $> 10.000/\text{mm}^3$), febre e febre + leucocitose.

	Grupo 1	Grupo 2
Leucocitose	12/20 (60%)	13/17 (76,47%)
($\geq 10.000/\text{mm}^3$)		$\chi^2 = 1,14$ $p = 0,28$
Febre	10/20 (50%)	13/17 (76,47%)
($\geq 38^\circ\text{C}$)		$\chi^2 = 2,74$ $p = 0,09$
Associação	8/20 (40%)	9/17 (52,94%)
Febre / Leucocitose		$\chi^2 = 0,62$ $p = 0,43$

5.13. COMPLICAÇÕES

As complicações da BFCa e do LBA estiveram presentes em 15% dos pacientes do grupo 1 (3/20), sendo dois episódios de hemorragia e um de hipoxemia, e em quatro de 17 pacientes (23,5%) no grupo 2, assim distribuídos: dois com hemorragia, um com hipoxemia e um paciente com hipoxemia e hemorragia associadas. Todas as complicações, porém, foram autolimitadas, não necessitando, em nenhum caso, a suspensão do procedimento.

5.14. DIAGNÓSTICOS ANATOMOPATOLÓGICOS NO GRUPO SEM PNEUMONIA.

Os diagnósticos encontrados nos 17 pacientes do grupo 2 foram: síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) em nove casos (52,9%); fibrose intersticial (FI) em três casos (17,6%); dano alveolar difuso (DAD) em três casos (17,6%); tromboembolismo pulmonar neoplásico (TEPN) em um caso (5,8%); tromboembolismo de pulmão (TEP) em três casos (17,6); edema alveolar difuso (EAD) em dois casos (11,7%); e antracose em um caso (5,8%). O quadro 13 mostra a frequência e a ocorrência dessas associações.

Quadro 13: Achados anatomopatológicos nos 17 pacientes do grupo 2.

SARA (7)

Fibrose intersticial (2)

DAD (1)

Edema alveolar difuso (1)

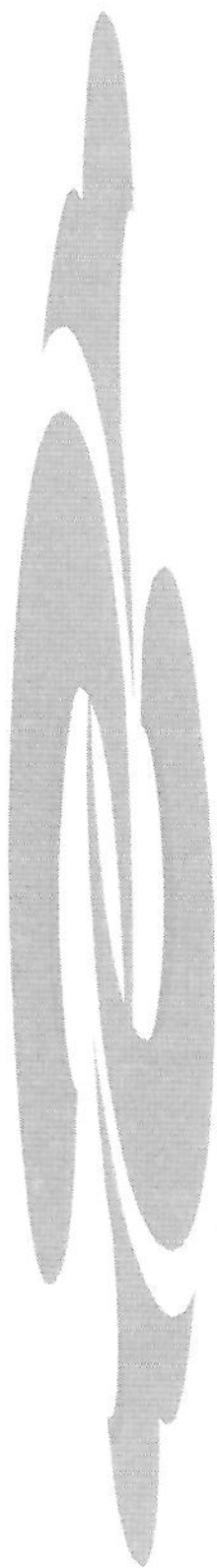
TEP neoplásico (1)

SARA + TEP (2)

TEP + DAD (1)

DAD + Fibrose intersticial (1)

Edema alveolar difuso + antracose (1)



6. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

6.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Um dos grandes problemas diagnósticos enfrentados pelos intensivistas é a presença, em um paciente gravemente enfermo sob ventilação mecânica, de uma opacidade pulmonar associada à secreção traqueal purulenta. Infelizmente, inúmeros estudos (ANDREWS *et al.*, 1981; FAGON *et al.*, 1988, 1989; PUGIN *et al.*, 1991; TORRES *et al.*, 1994) já invalidaram os critérios de JOHANSON *et al.* (1972) para o diagnóstico clínico das pneumonias nos pacientes sob VM, dado que foi confirmado em nosso estudo, visto que a presença de febre e leucocitose foi mais freqüente no subgrupo de pacientes sem pneumonia. Além disso, inúmeras doenças podem mimetizar clinicamente uma pneumonia, tais como: edema pulmonar, infarto pulmonar, atelectasia, SARA e hemorragia alveolar, entre outras (MEDURI & JOHANSON, 1992b).

Muito se tem discutido na literatura sobre a técnica ideal para o diagnóstico das PAVM, e qual seria o padrão-ouro para esse diagnóstico. Em 1992, a AMERICAN THORACIC SOCIETY (1992) publicou um consenso sobre o diagnóstico das PAVM que definiu como padrão-ouro a biópsia de pulmão a céu aberto. Deve haver concordância entre o achado anatomopatológico (presença de infiltrado neutrofilico na região dos bronquíolos terminais, rodeados por alvéolos que estão parcialmente preenchidos por neutrófilos, exsudatos fibrinosos e restos celulares) e a cultura quantitativa do fragmento pulmonar ($\geq 10^4$ ufc/g). É ainda necessário que o material a ser estudado tenha uma relação temporal com a biópsia de no máximo três dias, para minimizar os erros entre as culturas dos dois procedimentos que eventualmente possam ocorrer em função do tempo diferente entre as coletas dos materiais e da evolução, tanto para melhor como para pior, da pneumonia. Em nosso estudo, optamos por seguir tais recomendações para estudar o LBA como recurso diagnóstico das PAVM e comparar sua sensibilidade e especificidade ao padrão acima citado. Não foi nossa intenção questionar os critérios histológicos e o ponto de corte sugerido (10^4 ufc/ml para o LBA e 10^4 ufc/g de tecido para a biópsia de pulmão). Assim, sempre que ocorreu uma discordância entre os resultados da cultura e do histopatológico da biópsia, esses casos foram excluídos. Em nosso estudo, dois casos foram excluídos em função dessa discordância. Em ambos os casos houve concordância entre a cultura quantitativa do LBA e da biópsia de pulmão, que foram negativas, quando os achados

histológicos da biópsia demonstravam pneumonia. O uso de antimicrobiano foi a explicação mais lógica encontrada, apesar de todos os pacientes incluídos nesse estudo estarem em uso prévio de antibióticos. Não houve, porém (apesar de não ter sido pré-determinado), alteração do esquema antibiótico entre a realização do LBA e a biópsia de pulmão em nenhum dos nossos casos, o que poderia explicar a negatificação da cultura desta última quando o anatomopatológico era sugestivo de pneumonia. TORRES *et al.* (1994) concluíram, em função de seus achados, que "... o tratamento com antibióticos anterior à biópsia de pulmão altera definitivamente a sensibilidade e especificidade de qualquer amostra da via aérea inferior... e que, assim, culturas de biópsia *post-mortem* não se correlacionam com os achados histológicos de biópsia de pulmão, fazendo esse método ineficaz como padrão-ouro para o diagnóstico das PAVM". MARQUETTE *et al.* (1995) não se utilizaram da cultura quantitativa da biópsia de pulmão por achar que o uso de antimicrobiano interfere em seu resultado, utilizando apenas os resultados histológicos. Em outro estudo, porém, KIRTLAND *et al.* (1997), baseados em seus achados, questionam os modelos de histologia para o diagnóstico das PAVM em biópsia *post-mortem*, e ROUBY *et al.* (1992) defendem a necessidade do exame histológico de ambos os pulmões como padrão-ouro para o diagnóstico das PAVM, devido à sua característica heterogênea e disseminada. Os resultados desses estudos demonstram a necessidade de melhor padronização dos métodos considerados como padrão-ouro para o diagnóstico das PAVM em biópsia de pulmão *post-mortem*, para que estudos futuros possam ser melhor comparados.

Existem hoje apenas poucos estudos, em humanos, que utilizaram a biópsia de pulmão *post-mortem* como padrão-ouro para estabelecer a acurácia da cultura quantitativa de várias técnicas para o diagnóstico das PAVM. Os estudos variam em tamanho da amostra, duração mínima da ventilação requerida para a inclusão no estudo, frequência do uso de antibióticos, espécimes microbiológicos estudados, tamanho do espécime histológico e no critério histológico utilizado para o diagnóstico das PAVM. CHASTRE *et al.* (1984) concluíram que a EP era o mais sensível e específico método para se estabelecer o diagnóstico etiológico, no caso de pneumonia, e diferenciar entre colonização do trato respiratório inferior e infecção pulmonar verdadeira. Em seu segundo estudo, CHASTRE *et al.* (1995) concluíram que tanto a EP como o LBA são muito eficazes para

identificar os microorganismos presentes nos segmentos pulmonares de pacientes com pneumonia, mesmo em pacientes que estejam em uso de antimicrobianos. Em outro estudo, ROUBY *et al.* (1992) defenderam a utilização do mini-LBA como uma técnica simples, de baixo custo e eficaz como instrumento diagnóstico das PAVM. Em contraste, TORRES *et al.* (1994) concluíram que, nos pacientes que estão em uso de antimicrobianos, estas técnicas são pouco eficazes. Por outro lado, MARQUETTE *et al.* (1995) observaram que o aspirado traqueal, utilizando-se a bacterioscopia e a cultura quantitativa, pode ser uma boa alternativa para exames mais sofisticados. PAPA ZIAN *et al.* (1995) inferiram em seu estudo que o uso de um cateter para colher amostras brônquicas fechadas, por ser mais sensível e mais barato, é preferível à EP para o diagnóstico das PAVM, e, finalmente, KIRTLAND *et al.* (1997) concluíram que o LBA tem grande valor para se excluir PAVM e que a escolha da terapia empírica deveria ser baseada na cultura do aspirado da secreção traqueal. Um outro estudo realizado por PAPA ZIAN *et al.* (1997), apesar de ter utilizado a cultura e o exame histopatológico da biópsia de pulmão *post-mortem*, não analisou a sensibilidade e a especificidade da cultura do LBA, concentrando-se apenas na avaliação da celularidade, bacterioscopia e presença de microorganismos intracelulares.

Em nosso estudo, avaliamos apenas o LBA comparado à cultura e histologia da biópsia de pulmão *post-mortem*, realizada imediatamente após o óbito do paciente (no máximo até uma hora), e nossos resultados serão comparados aos estudos que se basearam na biópsia de pulmão *post-mortem*.

6.2. CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

O presente estudo foi desenvolvido em pacientes de uma UTI geral. As causas de insuficiência respiratória foram assim distribuídas: pacientes clínicos (17), vítimas de trauma (9) e pacientes em pós-operatório (11), com um total de 37 pacientes estudados. A média de idade foi de 37,5 anos, com predomínio de pacientes do sexo masculino [26 homens (70,3%) contra 11 mulheres (29,7%)].

O achado radiológico mais comum foi uma opacidade heterogênea difusa em 21 pacientes, seguido pela opacidade homogênea localizada em 10 pacientes e, finalmente, seis pacientes com opacidade heterogênea localizada.

Dos estudos que realizaram biópsia *post-mortem* para o diagnóstico das PAVM, todos foram realizados em pacientes de UTI geral. Houve uma predominância do sexo masculino em todos os estudos, a exemplo do nosso. Os números de casos estudados foram de 38 (PAPAZIAN *et al.*, 1995), 28 (PAPAZIAN *et al.*, 1997), 30 (TORRES *et al.*, 1994), 39 (KIRTLAND *et al.*, 1997), 28 (MARQUETTE *et al.*, 1995), 20 (CHASTRE *et al.*, 1995), 26 (CHASTRE *et al.*, 1984) e 83 (ROUBY *et al.*, 1992).

As causas da insuficiência respiratória que levaram à necessidade de ventilação mecânica foram muito variáveis entre os estudos. Assim, no caso do estudo de ROUBY *et al.* (1992), que teve a maior casuística, a insuficiência respiratória foi secundária a complicações pós-operatórias em 50, a traumas em 19 e a causas clínicas em 14.

6.3. BIÓPSIA DE PULMÃO (BP)

No período entre 1993 e 1997, 123 pacientes foram submetidos à BFCa e LBA, dos quais 39 foram também submetidos à biópsia de pulmão *post-mortem*. Dois destes últimos foram excluídos devido à discordância entre os resultados da cultura do tecido e o anatomopatológico.

Finalmente, pudemos comparar o LBA à biópsia de pulmão em 37 pacientes para avaliar sua sensibilidade e especificidade nos casos com suspeita clínica de pneumonia, baseando-nos na presença de infiltrado pulmonar novo ou persistente, associado à secreção traqueal purulenta, em pacientes sob ventilação mecânica por pelo menos 48 horas.

6.3.1. Análise dos resultados da BP

6.3.1.1. Cultura quantitativa

Dos 37 pacientes submetidos à biópsia de pulmão, foi possível comprovar o diagnóstico de pneumonia (grupo 1) em 20 deles tendo como referência os achados de culturas e histopatológicos. O diagnóstico definitivo de PAVM foi feito com base em critérios histopatológicos de pneumonia, definidos pela presença de infiltrados neutrofílicos na região dos bronquíolos terminais, rodeados por alvéolos que estão parcialmente preenchidos por neutrófilos, exsudatos fibrinosos e restos celulares, associados a uma cultura do fragmento pulmonar com crescimento maior ou igual a 10^4 ufc/g de tecido.

Assim, a frequência de pneumonia em nosso estudo foi de 54%. Existem publicados na literatura pelo menos oito estudos que se utilizaram da biópsia de pulmão *post-mortem* para avaliar a frequência das PAVM. Os estudos e as frequências de pneumonia encontradas são, respectivamente, de: CHASTRE *et al.* (1984), 23% (6/24 pacientes); ROUBY *et al.* (1992), 52% (43/83 pacientes); TORRES *et al.* (1994), 60% (18/30 pacientes); MARQUETTE *et al.* (1995), 67% (19/28 pacientes); CHASTRE *et al.* (1995), 55% (11/20); PAPAIZIAN *et al.* (1995), 47% (18/38 pacientes); KIRTLAND *et al.* (1997) que, usando dois critérios diferentes, encontraram 23% (9/39 pacientes) pelo consenso de três patologistas e 35% (14/39 pacientes) pelo critério de JOHANSON *et al.* (1988), e PAPAIZIAN *et al.* (1997), utilizando apenas o critério histopatológico, encontraram 46,4% (13/28) e, associando o critério histopatológico à necessidade de uma cultura quantitativa, encontraram 32,1% (9/28).

A grande variação na frequência das PAVM pode ser explicada pelo tamanho do tecido pulmonar retirado na biópsia para a análise histológica. ROUBY *et al.* (1992) já haviam considerado que o exame histológico completo de todos os segmentos pulmonares pode dar uma visão mais realista da verdadeira incidência das PAVM. Em seu estudo, utilizaram a pneumectomia unilateral para avaliação histológica. No estudo de MARQUETTE *et al.* (1995), que encontrou uma frequência de PAVM de 67%, fizeram uso da pneumectomia bilateral para essa avaliação e, com isso, justificaram sua elevada frequência. O estudo de CHASTRE *et al.* (1984) utilizou apenas um fragmento de 1/1/1

cm, o que poderia, assim, justificar sua baixa frequência (23%). Outros estudos porém, a exemplo do nosso, utilizaram-se também de pequenos fragmentos de biópsia de pulmão com resultados mais elevados, como no estudo de TORRES *et al.* (1994), com frequência de 60%, e no de CHASTRE *et al.* (1995), com frequência de 55%.

É possível assim que, por termos trabalhado apenas com pequenos fragmentos de biópsia de pulmão, nossa verdadeira frequência de PAVM tenha sido subestimada. No entanto, são necessários mais estudos para uma melhor avaliação, já que apenas o estudo de MARQUETTE *et al.* (1995) utilizou-se da análise bilateral dos pulmões.

Todos os pacientes desse trabalho tinham como critério de inclusão opacidade radiológica e secreção traqueal purulenta e, como pode ser visto, os pacientes com pneumonia tiveram menos frequentemente febre e leucocitose.

Todos os pacientes incluídos nesse estudo estavam em uso de antimicrobianos no momento da biópsia de pulmão e do LBA. Devido às dificuldades de se realizar uma biópsia de pulmão *in vivo*, todos os pacientes estudados foram submetidos à biópsia *post-mortem*, o que não nos permitiu a suspensão dos antimicrobianos. Assim, é possível que na ausência de antibiótico a sensibilidade encontrada pudesse ter sido mais elevada.

6.3.1.2. Anatomopatológico

No grupo 2 (pacientes sem pneumonia), o diagnóstico mais frequentemente encontrado foi o de SARA, que ocorreu em nove pacientes, sendo isolada em sete casos e em associação ao TEP em dois casos. O DAD ocorreu em três pacientes: isoladamente, em um caso, e associado à fibrose intersticial (um caso) e TEP (um caso). O TEP ocorreu em três pacientes, associado ao DAD ou à SARA. Um terceiro paciente apresentou um TEP de origem neoplásica. Em três pacientes ocorreu fibrose intersticial, sendo isolada em dois casos e, em um caso, associada ao DAD. Edema alveolar ocorreu em dois pacientes; em um, isoladamente, e, em outro, associada à antracose.

TORRES *et al.* (1994) encontraram 43% de hemorragia alveolar, 29% de dano alveolar, 14% de fibrose pulmonar e 14% de atelectasia como diagnósticos alternativos de opacidade pulmonar em pacientes com suspeita de pneumonia. No estudo de MARQUETTE *et al.* (1995), as lesões mais comuns, não infecciosas, encontradas em suas biópsias, foram: dano alveolar difuso, fibrose intersticial, trombose vascular e infarto pulmonar, hemorragia, edema alveolar e pneumonia aspirativa. PAPAIZIAN *et al.* (1997) encontraram, nos pacientes sem pneumonia, DAD, fibrose e bronquiolite. Finalmente, no estudo de ROUBY *et al.* (1992), em 83 pacientes biopsiados, com suspeita de pneumonia, foram detectados 40 sem infecção (48%). Os diagnósticos encontrados foram: em 13 pacientes, fibrose, e, em 28, dano alveolar inespecífico.

6.4. CORRELAÇÃO ENTRE OS ACHADOS DO LBA E DA BP

6.4.1. Cultura quantitativa

Houve concordância entre os achados do LBA e os resultados da biópsia de pulmão em 18 de 20 pacientes do grupo 1, redundando em uma sensibilidade do LBA de 90%, e, em 16 de 17 pacientes do grupo 2, dando uma especificidade de 94,1%.

Dos estudos que utilizaram a biópsia de pulmão *post-mortem* para o diagnóstico das PAVM, apenas cinco avaliaram também a sensibilidade e especificidade do LBA, com resultados bastante variados, como demonstramos na tabela 8 abaixo.

Tabela 8: Sensibilidade e especificidade do LBA em cinco estudos que utilizaram a biópsia de pulmão como padrão-ouro.

	Sensibilidade	Especificidade
TORRES <i>et al.</i> (1994)	50%	47%
PAPAIZIAN <i>et al.</i> (1995)	58%	95%
MARQUETTE <i>et al.</i> (1995)	47%	100%
CHASTRE <i>et al.</i> (1995)	91%	78%
KIRTLAND <i>et al.</i> (1997)	63%	96%

Esta grande variação nos resultados da sensibilidade e especificidade do LBA dificulta sua interpretação, assim como sua validade como recurso diagnóstico das PAVM. Parte dessas diferenças poderia ser explicada não apenas pelo uso de antibióticos em si, mas também pelo tipo (ou tipos) de antibiótico que está sendo utilizado. É sabido que alguns antibióticos têm um espectro de ação mais amplo, e outros, mais potentes, contra determinadas cepas de bactérias. Assim, algumas bactérias poderiam ter seu crescimento inibido e outras não, dependendo do tipo de bactérias presentes e também do tipo de antimicrobiano usado. É evidente que em virtude da grande variação nos resultados encontrados e do pequeno número de estudos avaliando o LBA diante da biópsia de pulmão, é difícil se ter uma visão mais real de suas sensibilidades e especificidades, e assim, é importante que novos estudos sejam realizados para que se possa corroborar os nossos resultados.

6.4.2. Bactérias encontradas

O LBA foi capaz de isolar 25 das 27 bactérias encontradas na cultura do fragmento pulmonar dos pacientes do grupo 1, isto é, 92,5% das bactérias. Cinco dos 20 pacientes estudados (25%) tiveram pneumonias polimicrobianas. As associações, tendo por base a cultura da biópsia, ocorreram em apenas quatro pacientes: paciente 4 (*A. baumannii* com *P. aeruginosa*), paciente 7 (*P. aeruginosa* com *M. lacernata*), paciente 8 (*E. cloacae* com *A. baumannii*) e paciente 13 (*H. influenzae*, *S. aureus*, *St. pyogenes*, *St. viridans*). Muitos dos estudos publicados na literatura têm chamado a atenção para a característica polimicrobiana das pneumonias hospitalares. Assim, BARTLETT *et al.* (1986) encontraram 54% entre 159 pneumonias estudadas, FAGON *et al.* (1989) identificaram 40% em 52 episódios estudados, e TORRES *et al.* (1990), em 13% de 78 casos.

O germe mais frequentemente encontrado nos pacientes do grupo 1 foi o *Staphylococcus aureus* (oito isolados na biópsia de pulmão e sete no LBA), seguido pelo *Acinetobacter baumannii* (cinco na biópsia e no LBA) e *Pseudomonas aeruginosa* (cinco na biópsia de pulmão e quatro no LBA). Outros germes também isolados foram: *Enterobacter cloacae* (dois na biópsia e no LBA), *Proteus mirabilis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella lacernata*, *Streptococcus liquefaciens*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus viridans* e *Streptococcus pyogenes*, sendo um em cada caso, tanto na biópsia como no LBA.

Os resultados encontrados estão de acordo com a maioria dos estudos relatados na literatura, nos quais os germes mais frequentemente encontrados foram os bacilos Gram -negativos (HORAN *et al.*, 1986; SCHABERG *et al.*, 1991; BARTLETT *et al.*, 1986; FAGON *et al.*, 1989; TORRES *et al.*, 1988, 1990; CHASTRE *et al.*, 1984; JIMENEZ *et al.*, 1989; PUGIN *et al.*, 1991) e o *Staphylococcus aureus* (principalmente multirresistente) (FAGON *et al.*, 1989; CHASTRE *et al.*, 1988; RELLO *et al.*, 1991; RODRIGUEZ DE CASTRO *et al.*, 1991; ESPERSEN & GABRIELSEN, 1981; INGLIS *et al.*, 1993), entre outros cocos Gram-positivos, incluindo o *Streptococcus pneumoniae* (FAGON *et al.*, 1989; CHASTRE *et al.*, 1988; TABLAN *et al.*, 1997). O *Haemophilus influenzae* também tem sido isolado com constância (SCHABERG *et al.*, 1991; BARTLETT *et al.*, 1986; FAGON *et al.*, 1989; PUGIN *et al.*, 1991; RODRIGUEZ DE CASTRO *et al.*, 1991; REUSSER *et al.*, 1989; TABLAN *et al.*, 1997). Em hospitais participantes do NNIS, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens* e *Proteus spp.* foram responsáveis por 50% dos isolados de culturas de espécimes do trato respiratório obtidos de pacientes em que o diagnóstico de pneumonia hospitalar foi feito com base em critérios clínicos. Quando comparados a alguns estudos que se utilizaram da biópsia de pulmão *post-mortem*, os resultados das culturas também demonstram, em sua grande maioria, a presença de BGN e *Staphylococcus aureus* como os agentes causais mais importantes, como nos estudos de TORRES *et al.* (1994), PAPAIZIAN *et al.* (1995) e MARQUETTE *et al.* (1995).

6.4.3. Bacterioscopia

Os resultados da bacterioscopia demonstrados no quadro 8 revelam que, nos pacientes do grupo 2, houve uma relação importante entre a cultura e a bacterioscopia negativas (foi negativa em 16 de 17 pacientes – 94,1%). Esse dado é importante nos pacientes graves de terapia intensiva, pois uma bacterioscopia negativa, em nossa experiência, praticamente excluiu o diagnóstico de PAVM. PAPAIZIAN *et al.* (1997) encontraram uma especificidade de 100% e MARQUETTE *et al.* (1995) encontraram uma especificidade de 87,5% (bacterioscopia negativa em sete dos oito casos com cultura de tecido também negativa). Nos pacientes do grupo 1, entretanto, essa correlação não foi tão

expressiva. Apesar dela ter sido positiva em 17 dos 20 pacientes estudados, quando se considera uma correlação exata, isto é, para cada germe encontrado na cultura existiu uma bacterioscopia correspondente, essa correlação caiu para 11 dos 20 pacientes (55%). Apesar dessa diminuição importante quando se leva em consideração os resultados corretos da bacterioscopia, acreditamos ainda que esses resultados são importantes na orientação precoce da terapêutica antimicrobiana dos pacientes com suspeita de PAVM. Como já foi mencionado, o tratamento precoce é vital para a melhor evolução desses pacientes. Assim, a bacterioscopia negativa excluindo a PAVM, ou quando positiva orientando muito rapidamente o tratamento em metade desses pacientes, indica que esse dado passa a ter um valor importante na sobrevida dos pacientes, na diminuição dos custos e no controle do surgimento de germes multirresistentes. Estes dados de sensibilidade também foram mostrados por PAPAZIAN *et al.* (1997), com sensibilidade de 56%, e MARQUETTE *et al.* (1995), com uma sensibilidade de 47,3%; isto é, a bacterioscopia foi positiva em nove de 19 culturas positivas. Seu estudo foi o único a mencionar a sensibilidade e especificidade da bacterioscopia do líquido do LBA, dentre os que fizeram correlação entre o LBA e a biópsia de pulmão *post-mortem*.

6.4.4. Estudo da celularidade

6.4.4.1. Celularidade total

Nos pacientes do grupo 1 a média da celularidade foi de 804.975 células, variando entre 140.000 e 1.745.000. Dezoito dos 20 pacientes tiveram mais de 400.000 células (90%). Nos pacientes do grupo 2 a média da celularidade ficou em 232.352 células, variando entre 52.500 e 1.050.000. Dezesesseis de 17 pacientes (94,1%) tiveram uma celularidade menor que 400.000 células (Quadro 9).

Apesar de esperarmos um predomínio de células nos pacientes com SARA, isso não ocorreu em nosso estudo, talvez devido ao pequeno número de pacientes incluídos com esse diagnóstico. Assim, quando considerados dentre os pacientes do grupo 2 somente aqueles com o diagnóstico anatomopatológico de SARA (7/17 pacientes), a média da celularidade ficou em 131.833, e nos pacientes com outros diagnósticos a média foi de 398.250 células.

No estudo de MARQUETTE *et al.* (1995) existiu uma tendência a um maior número de células no líquido do LBA no grupo de pacientes com pneumonia. Entretanto, devido à grande variação nos valores observados e o baixo número de pacientes no grupo sem pneumonia ($n = 9$), eles concluíram que essas diferenças não foram estatisticamente significativas.

Em nosso estudo, a despeito da grande variação encontrada na celularidade total, quando utilizamos um ponto de corte em 400.000 células, 90% (18/20) dos pacientes do grupo 1 tiveram uma CT acima desse valor, e 94,1% (16/17) dos pacientes do grupo 2 tiveram uma CT abaixo de 400.000 células. Por falta de respaldo na literatura, é precoce afirmar a importância desses dados no diagnóstico das PAVM. Porém, estes dados devem estimular outros pesquisadores a avaliar melhor essa possibilidade.

6.4.4.2. Neutrófilos

Com relação à porcentagem de neutrófilos, nos pacientes do grupo 1 a média encontrada foi de 77,85%, variando entre 27 e 98%. Dezenove de 20 (95%) pacientes tiveram uma contagem superior a 50%. Nos pacientes do grupo 2, a contagem média foi de 25,25%, variando entre 2 e 97%. Quinze de 17 pacientes tiveram menos de 50% de neutrófilos. Quando considerados apenas os pacientes com diagnóstico de SARA, a média dos neutrófilos foi de 30,3% e, nos pacientes com outros diagnósticos, foi de 24,9%. A exemplo da celularidade total, o pequeno número de casos pode explicar essa diferença (Quadro 11).

A porcentagem de neutrófilos no líquido do LBA foi também significativamente mais alta, no estudo de MARQUETTE *et al.* (1995), no grupo de pacientes com pneumonia documentada: $77 \pm 29\%$ (variando entre 3 e 99%) contra $50 \pm 28\%$ (variação de 7 e 87%). A despeito dessas diferenças estatísticas, o autor concluiu que devido à grande variação dos valores dentro de cada grupo, este achado (alto número de neutrófilos) não deve ser usado para estabelecer o diagnóstico de pneumonia.

Em outro estudo, KIRTLAND *et al.* (1997) encontraram uma porcentagem de neutrófilos no líquido do LBA de pacientes com pneumonia variando entre 50 e 96%, com média de $75 \pm 15\%$. Esses valores foram significativamente mais elevados que no grupo sem pneumonia, onde houve uma variação entre 1 e 96% e média de $46 \pm 28\%$. Seu achado mais expressivo, porém, foi o de constatar que a presença de menos de 50% de neutrófilos no líquido do LBA foi altamente específica (100%) para a ausência de pneumonia. Eles concluíram que a presença de menos de 50% de neutrófilos no líquido do LBA de pacientes com suspeita clínica de pneumonia exclui esse diagnóstico e que, portanto, não deveriam ser tratados.

Os resultados encontrados no presente estudo, associados ao de KIRTLAND *et al.* (1997), apesar de suas diferenças, devem estimular novas pesquisas sobre o papel dos neutrófilos no líquido do LBA como recurso diagnóstico para as PAVM. O fato de muitos pacientes não poderem aguardar a realização de um exame diagnóstico antes de iniciar a terapia antimicrobiana, aliado ao fato de que seu uso prejudica as culturas realizadas, até mesmo em biópsia de pulmão (KIRTLAND *et al.*, 1997), realçam a importância de se conseguirem marcadores para as PAVM que sofram o menos possível a interferência do uso destes agentes. Assim, mesmo que não se tenha uma cultura positiva (e o antibiograma correspondente), poderíamos evitar pelo menos o tratamento inadequado em pacientes sem pneumonia com drogas onerosas, com efeitos colaterais não desprezíveis e que, em função da falta de uma investigação adequada, outros diagnósticos possam passar despercebidos.

6.4.4.3. Macrófagos alveolares

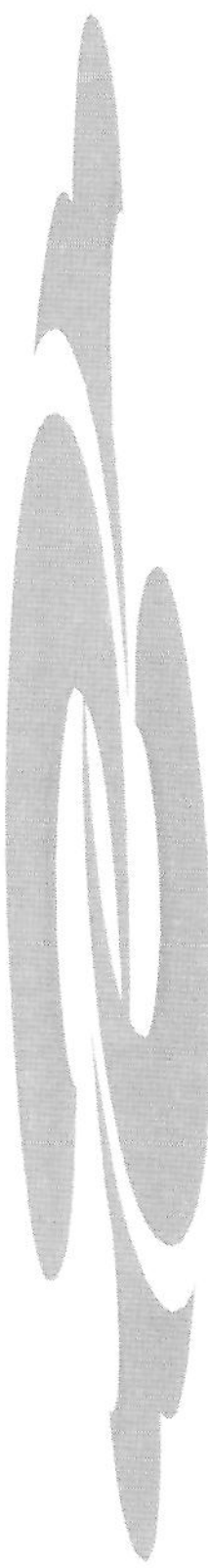
Finalmente, a média dos MA foi de 14,17% nos pacientes do grupo 1, variando entre dois e 56%. Apenas dois de 20 pacientes tiveram uma porcentagem acima de 30%. No grupo 2, a média dos MA foi de 55,76%, variando entre dois e 91%. Treze de 17 pacientes (76,4%) tiveram menos de 30% de MA.

No estudo de MARQUETTE *et al.* (1995), apesar de este dado não ter sido discutido, foi encontrado, nos pacientes com pneumonia comprovada, uma média de MA de 15,8%, com uma variação entre zero e 95%. Quando utilizado o valor de 30% como ponto de corte no efluente do LBA, 16/19 pacientes (84,2%) estiveram abaixo desse valor. No grupo de pacientes sem pneumonia, comprovadamente, a média de MA foi de 39,2%, com variação entre quatro e 59%. Quando avaliado pelo mesmo valor de corte, apenas 3/7 pacientes (42,8%) tiveram mais de 30% de MA no líquido do LBA.

Apesar dos resultados encontrados em nosso estudo, principalmente nos resultados do MA nos pacientes do grupo 1, comparados aos de MARQUETTE *et al.* (1995), não podemos concluir sobre a utilidade do MA no diagnóstico das PAVM. Assim, novos estudos devem ser feitos para melhor avaliação.

Quando comparamos todos os resultados do estudo celular do LBA (combinados e isoladamente) aos achados da bacterioscopia, não encontramos nenhuma melhora no rendimento diagnóstico, isto é, um resultado que pudesse indicar a presença ou ausência de PAVM. Assim, os melhores marcadores foram o número percentual de NE (quando acima de 50%), sugerindo uma PAVM, e a BACT (quando negativa) e a CT (quando menor do que 400.000 células), sugerindo a ausência de PAVM.

Tendo por base nossos achados do estudo celular do LBA, parece que os resultados da CT, NE e bacterioscopia podem ajudar no diagnóstico de pacientes com suspeita de PAVM. Uma grande quantidade de pacientes sob VM não tem condições de aguardar métodos diagnósticos antes de iniciar uma terapia antimicrobiana. Sendo assim, muitos deles, quando forem submetidos a um procedimento diagnóstico, já estarão em uso de antibióticos. Assim, sabendo da interferência dessas drogas nos resultados de cultura (mesmo em fragmentos de biópsia pulmonar) (KIRTLAND *et al.*, 1997), parece razoável investir em marcadores para o diagnóstico das PAVM que não sofram muita interferência dos antibióticos empregados. Finalmente, novos estudos avaliando o conteúdo celular do LBA são necessários para confirmar ou não nossos achados.



7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

7.1. QUALIDADES DAS AMOSTRAS

Antes de tomar uma decisão terapêutica ou realizar uma cultura, deve-se avaliar a composição celular da amostra para averiguar sua qualidade. Isso é importante porque, se as amostras estão contaminadas com células epiteliais, as culturas também serão contaminadas por bactérias da flora da orofaringe.

A importância dessa abordagem deveria ser enfatizada porque muitos investigadores não relatam informações a respeito da qualidade das amostras, que é o principal problema na interpretação dos achados. Segundo GALLEGO & RELLO (1999), mesmo quando a aderência ao protocolo é boa, a contaminação freqüentemente ocorre. A presença de mais de 1% de células epiteliais em amostras broncoscópicas sugere contaminação orofaríngea, e a interpretação das culturas é assim prejudicada (SALATA *et al.*, 1987). Isso é verdade para todos os tipos de secreção respiratória colhidos, exceto para o aspirado traqueal, em que alguns autores sugerem que o nível pode ser elevado para 10 células epiteliais escamosas por campo (x 100). Esses autores relataram em seu estudo (MORRIS, DAVID, RELLER, 1993) que somente 15% das amostras de aspirado traqueal tinham menos do que 10 células epiteliais escamosas por campo (x 100). As amostras restantes deveriam ser excluídas das análises. Indiretamente, isso é o reconhecimento da dificuldade em obter amostras livres de contaminação se a análise é baseada naquelas coletadas por via não endoscópica (GALLEGO & RELLO, 1999).

7.2. INTERPRETAÇÃO DOS ACHADOS DA CULTURA

Como já mencionado, a cultura quantitativa é necessária para interpretar as culturas bacterianas, porém isso não deveria ser feito independentemente do contexto clínico. A interpretação dos resultados microbiológicos requer uma boa comunicação entre o clínico e o laboratório de microbiologia. Informação a respeito da exata ufc/ml deveria ser dada ao clínico para uma interpretação individual.

Culturas quantitativas em amostras de alta qualidade permanecem a chave para o entendimento da significância de um patógeno. A carga bacteriana deveria ser interpretada, entretanto, considerando uma situação específica para cada paciente e a potencial interferência dos agentes antimicrobianos na cultura. De fato, a proliferação bacteriana na via aérea de pacientes ventilados representa um processo dinâmico, variando de uma colonização assintomática até uma infecção pulmonar clínica. Na presença de baixa concentração bacteriana, a pneumonia é improvável, e o organismo isolado provavelmente indica colonização da via aérea. Uma carga bacteriana aumentada, associada a uma reação inflamatória progressiva, define o desenvolvimento de pneumonia. Populações especiais podem ter concentrações relativamente altas de bactérias, como é o caso de pacientes com DPOC, sem alterações inflamatórias significativas. Isso deveria ser levado em consideração na avaliação desses pacientes.

Em uma amostra individual, a exata concentração do organismo não depende apenas das comorbidades do paciente. Muitos outros fatores, tais como o momento da instalação da PAVM, uso prévio de antibióticos, a habilidade do broncoscopista em realizar o procedimento rigorosamente dentro das normas recomendadas, e o processamento adequado do material, podem ser associadas com contagem bacteriana menor, que não deveria ser interpretada como ausência de pneumonia. Deve-se ter em mente todos esses fatores na interpretação das culturas quantitativas e da decisão terapêutica.

A despeito dos espécimes do LBA, estudos iniciais foram realizados com instilação de 140 ml. No entanto, o impacto da instilação de volumes menores na contagem de bactérias, assim como o da diluição feita, dependendo da percentagem do líquido recuperado, não são bem conhecidos. Por outro lado, o retorno de menos de 10% do fluido instilado não é representativo do trato respiratório inferior. No aspirado traqueal, o efeito do volume das secreções obtidas, a frequência das aspirações traqueais anteriores, e a homogeneização no laboratório sobre a reprodutibilidade da contagem bacteriana são desconhecidas.

Certos aspectos técnicos também podem ser associados com baixas contagens de bactérias, e deveriam ser levados em consideração na interpretação das amostras. Retardo no transporte de até 60 minutos tem sido associado com menores contagens de

microorganismos, especialmente *S. pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* (BASELSKI *et al.*, 1992; REIN & MANDELL, 1973). Por outro lado, o atraso na cultura pode ser associado com o crescimento excessivo e diagnósticos errôneos (MIDDLETON *et al.*, 1996).

Finalmente, a exposição a antibióticos é a variável que mais frequentemente reduz a concentração bacteriana dos microorganismos. Alguns pesquisadores têm sugerido suspender os antibióticos de 24 a 48 horas antes do procedimento de coleta do material em pacientes com suspeita de PAVM para melhorar o rendimento da cultura. Essa conduta deveria ser fortemente desencorajada, porque ela expõe os paciente graves a um maior risco de mortalidade devido ao atraso no tratamento antimicrobiano (KOLLEF & WARD, 1998; LUNA *et al.*, 1997; RELLO *et al.*, 1997a). Também, estudos recentes têm demonstrado que a sensibilidade e especificidade da EP e do LBA não são afetadas em pacientes recebendo um curso longo de antibioticoterapia para uma infecção anterior (SOUWEINE *et al.*, 1998; TIMSIT *et al.*, 1995), porque a esmagadora maioria dos microorganismos responsáveis pela PAVM nessa situação são resistentes aos agentes administrados previamente (RELLO *et al.*, 1993). Ao contrário, em ambas as situações, naqueles pacientes sem tratamento anterior e naqueles sob uso de antibióticos, esforços deveriam ser feitos para obter amostras de secreções respiratórias antes da administração de novos antimicrobianos. Muitos investigadores (CHASTRE *et al.*, 1984; PHAM *et al.*, 1991) têm descrito uma diminuição na sensibilidade diagnóstica das amostras secundária à recente introdução de novos antibióticos. SOUWEINE *et al.* (1998) demonstrou uma diminuição significativa no número de colônias recuperadas em pacientes que tinham iniciado um novo antibiótico dentro das 24 horas antes da coleção do material para cultura. Com alguns patógenos, tais como o *H. influenzae*, uma única dose de antibiótico pode esterilizar a cultura da amostra (BLAVIA *et al.*, 1991). Contrariamente, com bacilos Gram-negativos não fermentadores, esse efeito é menos marcante (PRATS *et al.*, 1995).

Segundo GALLEG0 & RELLO (1999), a recuperação de patógenos em contagem acima dos clássicos pontos de corte, em amostras com uma apropriada resposta inflamatória, deveria ser considerada como altamente específica e os germes recuperados como sendo os definitivos causadores da pneumonia. Igualmente, germes isolados em

contagens inferiores, particularmente se o paciente estava recebendo um novo antibiótico, mesmo uma única dose, nas 48 horas anteriores à colheita, deveriam ser considerados como prováveis patógenos causadores da pneumonia. Exposições mais longas a antimicrobianos não são provavelmente causas de falsos negativos. A percentagem de neutrófilos ou a identificação de organismos intracelulares (OIC) são instrumentos complementares úteis na interpretação de casos individuais.

7.3. IMPACTO NA EVOLUÇÃO

Três fatores estão relacionados com a resolução de um episódio de pneumonia – defesas do hospedeiro, virulência do patógeno e carga bacteriana. A antibioticoterapia atua prevenindo a replicação bacteriana e reduzindo o inóculo bacteriano. A terapêutica antimicrobiana adequada é importante em pacientes imunocomprometidos, assim como em pacientes gravemente doentes que desenvolvem pneumonia. Em 1990, usando análise estatística multivariada, TORRES *et al.* (1990) foram os primeiros a relatar que uma terapêutica inadequada era um fator independente para aumento da mortalidade.

Outros pesquisadores (PAPAZIAN *et al.*, 1996) têm questionado se episódios de PAVM eram associados ao aumento da mortalidade em pacientes críticos. De fato, o aumento na mortalidade é questionável em algumas situações clínicas, como em pacientes vítimas de trauma ou naqueles episódios causados por patógenos endógenos primários (tais como *Staphylococcus aureus* multisensível, *S. pneumoniae*, ou *H. influenzae*). Consequentemente, existem dúvidas sobre a real importância dos testes microbiológicos na redução da mortalidade nesses grupos (GALLEGO & RELLO, 1999). Segundo RELLO *et al.* (1993), muitos dos pacientes que falecem em decorrência de PAVM foram infectados por bacilos Gram-negativos não fermentadores ou *S. aureus* multirresistente. Atualmente, existem claras evidências de que os episódios causados por *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ou *S. aureus* multirresistente causam um aumento na mortalidade quando se leva em consideração as predições feitas com base na gravidade da doença na admissão na UTI (RELLO *et al.*, 1994, 1996, 1997b). Nas situações clínicas em que esses microorganismos aparecem, existe a possibilidade de benefício decorrente da implementação de teste microbiológicos sistemáticos e de um apropriado regime terapêutico antimicrobiano.

Obviamente, o impacto dos testes microbiológicos na evolução é dependente também da eficácia dos antibióticos inicialmente escolhidos. Deve-se esperar que, em um paciente que recebe previamente um regime terapêutico adequado, o benefício de uma investigação microbiológica seja marginal. A bacterioscopia pode auxiliar na escolha inicial do antimicrobiano em alguns casos, mas a sensibilidade e especificidade da bacterioscopia para germes não fermentadores não são muito boas. De fato, quanto mais freqüente o erro na escolha inicial do antibiótico, maior o benefício potencial dos testes diagnósticos (RELLO & GALLEGU, 1999).

Usando técnicas broncoscópicas em pacientes com pneumonia grave, RODRIGUEZ DE CASTRO *et al.* (1996) concluíram que em até 30% dos casos ocorreu uma alteração no esquema antibiótico, tanto para reduzir o espectro como para reajustar a terapêutica decorrente do isolamento de uma bactéria resistente. Infelizmente, o impacto na evolução dos pacientes não foi avaliado. Em 1994, CROCE *et al.* (1994), em um estudo para investigar se a BFCa poderia ser considerada como técnica de rotina no diagnóstico das PN, concluíram que os custos associados ao procedimento são altos, mas podem ser compensados pela economia com antibióticos. LUNA *et al.* (1997), avaliando em seu estudo o impacto do LBA na terapêutica e evolução das PAVM, observaram que os pacientes com suspeita clínica de pneumonia têm altas taxas de mortalidade, mesmo quando as culturas do LBA confirmam o diagnóstico de PAVM. Assim, quando o tratamento com antibióticos é iniciado precocemente (isto é, antes de se realizar a BFCa), a taxa de mortalidade é reduzida se a terapêutica empírica é correta, em contraste com um regime antimicrobiano inadequado ou se nenhum tratamento é utilizado. Se a terapêutica adequada é retardada até que a BFCa seja realizada, ou até que os resultados do LBA sejam conhecidos, a mortalidade é mais alta do que se ela tivesse sido instituída no momento da suspeita clínica da PAVM. Quando o tratamento foi alterado, de uma terapêutica inadequada para uma correta, baseado nos resultados do LBA, a mortalidade foi semelhante à daqueles que continuaram a receber um tratamento inadequado. Assim, os autores concluíram que mesmo que a BFCa possa definir acuradamente a etiologia da PAVM, essa informação torna-se disponível muito tarde para influenciar a sobrevida (LUNA *et al.*, 1997).

Um estudo multicêntrico de PAVM com diagnóstico baseado em aspirado traqueal relatou que 43,7% dos pacientes com PAVM necessitaram de alterações no tratamento empírico inicial porque foram isolados patógenos resistentes (ALVAREZ-LERMA & ICU, 1996). Essa evidência sugere que o ajuste da terapêutica baseada em testes microbiológicos deveria ser benéfica.

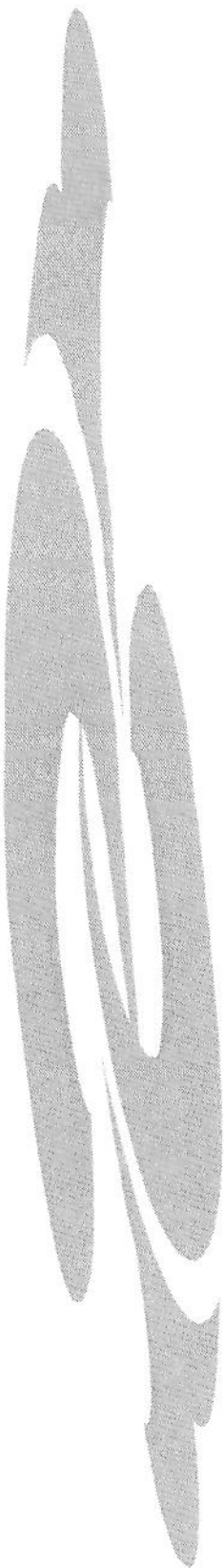
Apesar disso, a real utilidade das técnicas broncoscópicas tem sido tópico de numerosos debates entre especialistas. Em um estudo piloto comparando broncoscopia contra aspirado traqueal, SANCHEZ-NIETO *et al.* (1998) concluíram que a conduta baseada nos resultados endoscópicos levou mais frequentemente a alterações no esquema antimicrobiano, mas não influenciou a sobrevida. Infelizmente, como na maioria dos estudos já mencionados, os autores falharam em avaliar a qualidade das amostras. Nesse estudo, a porcentagem de *P. aeruginosa* no grupo de pacientes que se submeteu à broncoscopia foi muito maior, aumentando as dúvidas sobre a validade das conclusões.

Recentemente, FAGON *et al.* (2000) conduziram um grande estudo multicêntrico, randomizado, prospectivo, comparando testes broncoscópicos como parte da avaliação inicial com uma estratégia baseada na terapêutica empírica somente. O objetivo principal era avaliar a mortalidade e os dias livres de antibióticos no décimo quarto dia de evolução e a quantificação da falência orgânica no terceiro, sétimo e décimo quarto dias, de acordo com os escores SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) e ODIN (Organ Dysfunction and Infection). Os objetivos secundários incluíram a mortalidade, os dias livres de antibióticos, a quantificação da falência orgânica (escores SOFA e ODIN), os dias livres de ventilação mecânica, todos no vigésimo oitavo dia, e a duração da permanência na UTI e no hospital, assim como o surgimento de bactérias resistentes e *Cândida sp.* durante os primeiros 28 dias de evolução. Assim, 413 pacientes com suspeita de PAVM foram estudados. A estratégia invasiva consistiu no exame direto das amostras colhidas pela EP e/ou LBA e suas culturas quantitativas. A estratégia não invasiva ("clínica") foi baseada no isolamento de microorganismos por análise não quantitativa do aspirado traqueal e utilização do consenso da ATS.

No décimo quarto dia, a mortalidade foi de 16,2% (33/204) nos pacientes do grupo que utilizou a estratégia invasiva e de 25,8% (54/209) no grupo que utilizou a estratégia clínica ($p < 0,022$). A média do escore SOFA foi significativamente menor no grupo invasivo nos dias 3 e 7, mas não no décimo quarto dia. O grupo da estratégia invasiva apresentou mais dias livres de antibióticos e os pacientes receberam menos antibióticos diariamente. No 28º dia, nenhuma diferença significativa na sobrevida, número de falências orgânicas, duração da ventilação mecânica, duração da permanência na UTI, dias livres de ventilação mecânica ou surgimento de bactérias resistentes, foi vista entre os grupos. Porém, em uma análise de regressão multivariada encontrou-se uma diferença significativa na mortalidade entre os dois grupos favorecendo aquele em que se utilizou a estratégia invasiva. O grupo invasivo teve mais dias livres de antibióticos assim como menor uso diário dos mesmos, nos 28 dias [29 pacientes (14%) não receberam nenhum antibiótico até o 28º dia contra 4 (2%) do grupo da estratégia clínica ($p < 0,001$)]. A infecção ou colonização por *Cândida* sp. foi documentada em 23 pacientes do grupo invasivo contra 47 no grupo não invasivo (11,3% contra 22,6%; $p < 0,025$).

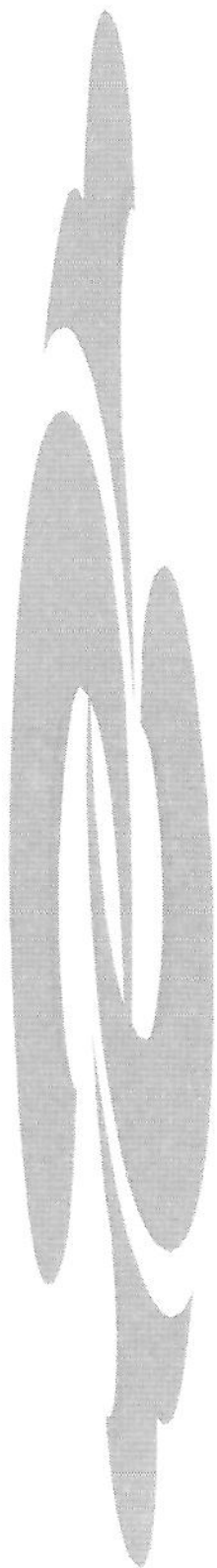
Os autores concluíram que a estratégia baseada na cultura de material obtido por broncofibroscopia (EP ou LBA) tem efeitos benéficos na melhora da sobrevida e menor uso de antimicrobianos. Ele nos dá argumentos suficientes para a suspensão dos antibióticos quando as culturas estão abaixo do ponto de corte pré-estabelecido. Assim, com a estratégia invasiva prescrevem-se menos antibióticos, limitando seu uso excessivo, podendo-se oferecer uma orientação terapêutica mais clara para os pacientes com suspeita clínica de PAVM.

Finalmente, novos estudos avaliando o comportamento celular do LBA (principalmente da celularidade global e número de neutrófilos) e da bacterioscopia como potenciais marcadores para PAVM devem ser estimulados. Em função da dificuldade de se obter um padrão-ouro bem definido, seria interessante que esses estudos enfatizassem o impacto de diferentes técnicas no diagnóstico das PAVM, a exemplo do estudo realizado por FAGON *et al.* (2000), priorizando principalmente aspectos relacionados à evolução, prognóstico e custo, entre outros.



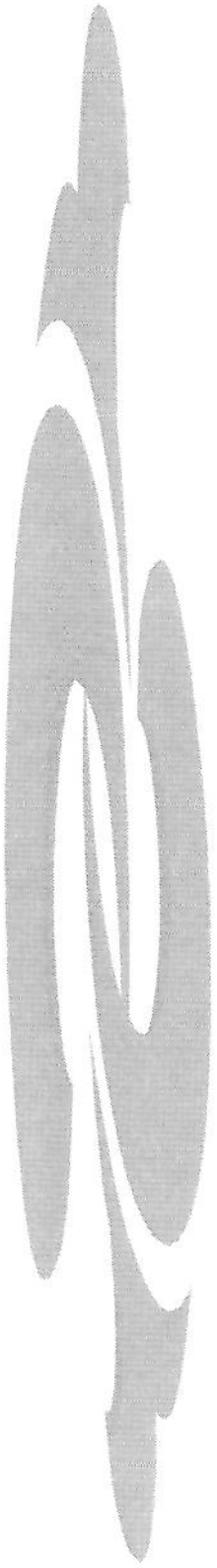
8. CONCLUSÕES

1. cultura quantitativa do líquido do LBA mostrou, pela sua sensibilidade e especificidade, ser um instrumento bastante útil na investigação das pneumonias associadas à ventilação mecânica.
2. O estudo celular do LBA mostrou-se altamente promissor pela possibilidade de ser utilizado como um marcador eficiente de PAVM para esses pacientes tão graves. Seus resultados em pacientes com pneumonia demonstrando uma elevação do número de neutrófilos ($> 50\%$), e em pacientes sem pneumonia revelando uma celularidade total menor do que 400.000 células, serão de grande valor se puderem ser comprovados por outros trabalhos. Assim, novos estudos são necessários para que esses resultados sejam validados.
3. A exemplo do estudo celular, a bacterioscopia mostrou-se também de grande valor para a exclusão de pneumonia nesses pacientes. Esses dados também necessitam de melhor avaliação em estudos posteriores.
4. Os critérios clínicos não se mostraram úteis como indicadores para o diagnóstico das PAVM.
5. Apesar da moderada incidência de complicações (15% nos pacientes do grupo 1 e 23,5% nos pacientes do grupo 2), consideramos estar plenamente justificado o uso da BFCa e do LBA na investigação dos pacientes com suspeita de PAVM, visto que todas as complicações foram autolimitadas, não requerendo, em nenhum caso, a suspensão do procedimento.



9. SUMMARY

The purpose of the present study was to validate bronchoalveolar lavage (BAL) the quantitative culture and cellularity aiming ventilator-associated pneumonia (VAP) diagnosis. A prospective validation test trial was carried out between 1992 and 1997 in a general adult intensive care unit of a teaching hospital. Thirty seven patients under mechanical ventilation, with suspected VAP, that have died up to three days after a BAL diagnostic procedure, were submitted to a postmortem lung biopsy until one hour after death. BAL effluent was sent to Grain stain, quantitative culture and cellularity counting. Postmortem lung tissue quantitative culture and histopathologic findings were considered the gold standard exams for VAP diagnosis. Under these criteria, 20 patients (54%) were diagnosed as having VAP and 17 (46%) without VAP. Quantitative culture of BAL effluent showed 90% sensitivity (18/20), 94.1% specificity (16/17), 88.8% positive predictive value and 94.7% negative predictive value. The most frequent bacterias found in culture was *S. aureus*, *A. baumannii* and *P. aeruginosa*. Fever and leukocytosis were useless for VAP diagnosis. Grain stain of BAL's effluent was negative in 94.1% of the patients without VAP (16/17) and positive in 85% (17/20) in VAP patients. Regarding BAL's total cellularity, a cut-off point of 400,000 cells showed a specificity of 94.1% (16/17), sensitivity of 90% (18/20), a cut-off point of 50% of BAL's neutrophils showed a sensitivity of 95% (19/20) and a cut-off point of 30% BAL's macrophages showed a sensitivity of 95% (19/20). In conclusion, BAL quantitative culture, Grain stain and cellularity might be useful in the diagnostic investigation of VAP.



10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAHAM, S.N.; BEACHEY, E.H.; SIMPSON, W.A.- Adherence of *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, and *Pseudomonas aeruginosa* to fibronectin-coated and uncoated epithelial cells. **Infect. Immun.**, **41**:1261-1268, 1983.
- ALVAREZ-LERMA, F. - Acquired pneumonia study group: modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. **Intensive Care Med.**, **22**:387-394, 1996.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY – International consensus conference clinical investigation of ventilator-associated pneumonia. **Chest**, **5** (suppl. 1):551S-588S, 1992.
- ANDERSEN, H.A.; FONTANA, R.S.; HARRISON, E.G. Jr. – Transbronchoscopic lung biopsy in diffuse pulmonary disease. **Dis. Chest**, **48**:187-192, 1965.
- ANDREWS, C.P.; COALSON, J.J.; SMITH, J.D.; JOHANSON, W.G. - Diagnosis of hospitalar bacterial pneumonia in acute, diffuse lung injury. **Chest**, **80**:254-258, 1981.
- ARNOLD, I. - The bacterial flora within the stomach and small intestine: the effect of experimental alterations of acid-base balance and the age of the subject. **Am. J. Med. Sci.**, **186**:471-481, 1993.
- ARNOW, P.M.; CHOU, T.; WEIL, D.; SHAPIRO, E.N.; KRETZSCHMAR, C. – Nosocomial Legionnaires' disease caused by aerosolized tap water from respiratory devices. **J. Infect. Dis.**, **146**:460-467, 1982.
- ATHERTON, S.T. & WHITE, D.J. - Stomach as source of bacteria colonizing respiratory tract during artificial ventilation. **Lancet**, **2**:968-969, 1978.
- AUBAS, S.; AUBAS, P.; CAPDEVILA, X.; DARBAS, H.; ROUSTAN, J.P.; DUCAILAR, J. - Bronchoalveolar lavage for diagnosing bacterial pneumonia in mechanically ventilated patients. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, **149**:860-866, 1994.

- BARTLETT, J.G.; ALEXANDER, J.; MAYHEW, J.; SULLIVAN, S.N.; GOBARCH, S.H.
- Should fiberoptic bronchoscopy aspirates be cultured ? **Am. Rev. Respir. Dis.**,
114:73-78, 1976.
- BARTLETT, J.G.; O'KEEFE, P.; TALLY, F.P.; LOUIE, T.J.; GORBACH, S.L. –
Bacteriology of hospital-acquired pneumonia. **Arch. Intern. Med.**, **146**:868-871,
1986.
- BASELSKI, V.S., EL-TORKY, M., COALSON, J.J., GRIFFIN, J.P. – The standardization
of criteria for processing and interpreting laboratory specimens in patients with
supected ventilator-associated pneumonia. **Chest**, **102**:571S-579S, 1992.
- BEACHEY, E.H. - Bacterial adherence: adhesin-receptor interactions mediating the
attachment of bacteria to mucosal surfaces. **J. Infect. Dis.**, **143**:325-345, 1981.
- BECKER, H.D. - Gustav Killan: a biographical sketch. **J. Bronchol**, **2**:77-83, 1995.
- BISERTE, G.; CRÉTIEN, J.; VOISIN, C. (ed) - Le lavage broncho-alvéolaire chez
l'homme-colloque. **Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale**,
Paris:1-554, 1979.
- BLAVIA, R., DORCA, J., VERDAGUER, R., CARRATALÁ, J., GUDIOL, F.,
MANRESA, F.– Bacteriological follow-up of nosocomial pneumonia by successive
protected specimen brush (Abstr). **Eur. Respir. J.**, **4**:A823, 1991.
- BRYAN, C.S. & REYNOLDS, K.L. - Bacteremic nosocomial pneumonia: analysis of 172
episodes from a single metropolitan area. **Am. Rev. Respir. Dis.**, **129**:668- 671,
1984.
- CADWALLADER, H.L.; BRADLEY, C.R.; AYLIFFE, G.A.J. – Bacterial contamination
and frequency of changing ventilator circuit. **J. Hosp. Infect.**, **15**:65-72, 1990.
- CAMPBELL, G.D. Jr.; NIEDERMAN, M.S.; BROUGHTON, W.A.; CRAVEN, D.E.;
FEIN, A.M.; FINK, M.P.; GLEESON, K.; HORNICK, D.B.; LYNCH, J.P.;
MANDELL, L.A.; MASON, C.M.; TORRES, A.; WUNDERINK, R.G. - Hospital-
acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial
therapy and preventive strategies. A consensus statement. **Am. J. Respir. Crit. Care
Med.**, **153**:1711-1725, 1995.

- CANTRELL, E.T.; WARR, G.A.; BUSBEE, D.L.; MARTIN, R.R. - Induction of aryl hydrocarbon hydroxylase in human pulmonary alveolar macrophages by cigarette smoking. **J. Clin. Invest.**, **52**:1881-1884, 1973.
- CARLENS, E. - A new flexible double-lumen catheter for bronchspirometry. **J. Thoracic. Surg.**, **18**:742, 1949.
- CARSON, L.A.; FAVERO, M.S.; BOND, W.W.; PETERSEN, N.J. - Morphological, biochemical, and growth characteristics of *Pseudomonas cepacia* from distilled water. **Appl. Microbiol.**, **25**:476-483, 1973.
- CARSON, L.A.; PETERSEN, N.J.; FAVERO, M.S.; AGUERO, S.M. - Growth characteristics of atypical mycobacteria in water and their comparative resistance to disinfectants. **Appl. Environ. Microbiol.**, **36**:839-846, 1978.
- CELIS, R.; TORRES, A.; GATELL, J.M.; ALMELA, M.; RODRIGUEZ-ROISIN, R.; AGUSTI-VIDAL, A. - Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. **Chest**, **93**:318-324, 1988.
- CHASTRE, J.; FAGON, J.Y.; BORNET-LECSO, M.; CALVAT, S.; DOMBRET, M.C.; KHANI, R.A.; BASSET, F.; GIBERT, C. - Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, **152**:231-240, 1995.
- CHASTRE, J.; FAGON, J.Y.; DOMART, Y.; GIBERT, C. - Diagnosis of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients. **Eur. J. Clin. Microbiol. & Infect. Dis.**, **8**:35-39, 1989a.
- CHASTRE, J.; FAGON, J.Y.; SOLER, P.; BORNET, M.; DOMART, Y.; TROUILLET, J.L.; GIBERT, C.; HANCE, A. J. - Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in intubated patients undergoing ventilation: comparison of the usefulness of bronchoalveolar lavage and the protected specimen brush and quantitative culture techniques in 147 patients. **Am. J. Med.**, **85**:499-506, 1988.

- CHASTRE, J.; FAGON, J.Y.; SOLER, P.; DOMART, Y.; PIERRE, J.; DOMBRET, M.C.; GIBERT, C.; HANCE, A.J. - Quantification of BAL cells containing intracellular bacteria rapidly identifies ventilated patients with nosocomial pneumonia. **Chest**, 95 (Supl 2):190-192, 1989b.
- CHASTRE, J.; VIAU, F.; BRUN, P.; PIERRE, J.; DAUGE, M.C.; BOUCHAMA, A.; AKESBI, A.; GIBERT, C. - Prospective evaluation of the protected specimen brush for the diagnosis of pulmonary infections in ventilated patients. **Am. Rev. Respir. Dis.**, 130:924-929, 1984.
- CHEVRET, S.; HEMMER, M.; CARLET, J.; LANGER, M. - Incidence and risk factors of pneumonia acquired in intensive care units: results from a multicenter prospective study on 996 patients - European Cooperative Group on Nosocomial Pneumonia. **Intensive Care Med.**, 19:256-264, 1993.
- COHEN, A.B. & CLINE, M.J. - The human alveolar macrophage: isolation, cultivation *in vitro* and studies of morphologic functional characteristics. **J. Clin. Invest.**, 50:1390-1398, 1971.
- CONDE, M.B. & COELHO, C.D. - Pneumonia associada ao uso de ventiladores artificiais. Rotina de investigação diagnóstica. **Rev. Bras. Terap. Intens.**, 6:51- 52, 1994.
- CRAIG, C.P. & CONNELLY, S. - Effect of intensive care unit nosocomial pneumonia on duration of stay and mortality. **Am. J. Infect. Control.**, 12:233-238, 1984.
- CRAVEN, D.E.; BARBER, T.W.; STEGER, K.A.; MONTECALVO, M.A.- Nosocomial pneumonia in the 90's: update of epidemiology and risk factors. **Semin. Respir. Infect.**, 5:157-172, 1990.
- CRAVEN, D.E. & DRIKS, M.R. - Pneumonia in the intubated patients. **Semin. Respir. Infect.**, 2:20-33, 1987.
- CRAVEN, D.E.; GOULARTE, T.A.; MAKE, B.A. - Contaminated condensate in mechanical ventilator circuits - risk factor for nosocomial pneumonia? **Am. Rev. Respir. Dis.**, 129:625-628, 1984a.

- CRAVEN, D.E.; KUNCHES, L.M.; KILINSKY, V.; LICHTENBERG, D.A.; MAKE, B.J.; MCCABE, W.R. - Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. **Am. Rev. Respir. Dis.**, **133**:792-796, 1986.
- CRAVEN, D.E.; KUNCHES, L.M.; LICHTENBERG, D.A.; KOLLISCH, N.R.; BARRY, M.A.; HEEREN, T.C.; MCCABE, W.R. - Nosocomial infection and fatality in medical and surgical intensive care unit patients. **Arch. Intern. Med.**, **148**:1161-1168, 1988.
- CRAVEN, D.E.; LICHTENBERG, D.A.; GOULARTE, T.A.; MAKE, B.J.; MCCABE, W.R. - Contaminated medication nebulizers in mechanical ventilator circuits. **Am. J. Med.**, **77**:834-838, 1984b.
- CRAVEN, D.E. & STEGER, K.A. - Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated adults patients: epidemiology and prevention in 1996. **Semin. Respir. Infect.**, **11**:32-53, 1996.
- CRAVEN, D.E.; STEGER, K.A.; BARBER, T.W. - Preventing nosocomial pneumonia: state of the art and perspectives for the 1990's. **Am. J. Med.**, **91**(suppl 3B):44S-53S, 1991.
- CROCE, M.A.; FABIAN, T.C.; SHAW, B.; STEWART, R.M.; PRITCHARD, F.E.; MINARD, G.; KUDSK, K.A.; BASELSKI, V.S. - Analysis of charges associated with diagnosis of nosocomial pneumonia: can routine bronchoscopy be justified? **J. Trauma**, **37**:721-727, 1994.
- CROSS, A.S. & ROUP, B. - Role of respiratory assistance devices in endemic nosocomial pneumonia. **Am. J. Med.**, **70**:681-685, 1981.
- CRYSTAL, R.G.; REYNOLDS, H.Y.; KALICA, A. - Summary of the proceedings of the 1984 International Conference on Bronchoalveolar Lavage. **Chest**, **89**:122-131, 1986.
- CUNHA, B.A.; KLIMEK, J.J.; GRACEWSKI, J.; MCLAUGHLIN, J.C.; QUINTILIANI, R. - A common source outbreak of *Acinetobacter* pulmonary infection traced to Wright respirometers. **Postgrad. Med. J.**, **56**:169-172, 1980.

- DAL NOGARE, A.R.; TOEWS, G.B.; PIERCE, A.K. - Increased salivary elastase precedes Gram-negative bacillary colonization in postoperative patients. **Am. Rev. Respir. Dis.**, 135:671-675, 1987.
- DANIELE, R.P.; ALTOSE, M.D.; ROWLAND, D.R. Jr. - Immunocompetent cells from the lower respiratory tract of normal human lungs. **J. Clin. Investig.**, 59:986-996, 1975.
- DASCHNER, F.; KAPPSTEIN, I.; ENGELS, I.; PFISTERER, J.; KRIEG, N.; VOGEL, W. - Stress ulcer prophylaxis and ventilation pneumonia: prevention by antibacterial cytoprotective agents? **Infect. Control Hosp. Epidemiol.**, 9:59-65, 1988.
- DEITCH, E.A. & BERG, R. - Bacterial translocation from the gut: a mechanisms of infection. **J. Burn. Care Rehab.**, 8:475-482, 1987.
- DONOWITZ, L.G.; PAGE, M.C.; MILEUR, B.L.; GUENTHNER, S.H. - Alteration of normal gastric flora in critical patients receiving antacid and cimetidine therapy. **Infect. Control**, 7:23-26, 1986.
- DRIKS, R.; CRAVEN, D.E.; CELLI, B.R.; MANNING, M.; BURKE, R.A.; GARVIN, G.M.; KUNCHES, L.M.; FARBER, H.W.; WEDEL, S.A.; McCABE, W.R. - Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers: the role of gastric colonization. **N. Engl. J. Med.**, 317:1376-1382, 1987.
- DU MOULIN, G.C.; PATERSON, D.G.; HEDLEY-WHITE, J.; LISBON, A. - Aspiration of gastric bacteria in antacid-treated patients: a frequent cause of postoperative colonization of the airway. **Lancet**, 2:242-245, 1982.
- EDELL, E.S. & SANDERSON, D.R. - History of Bronchoscopy. In: PRAKASH, U.B.S. - **Bonchoscopy**. New York. Mayo Foundation, p. 7-11, 1994.
- EMORI, T.G.; BANERJEE, S.N.; CULVER, D.H.; GAYNES, R.P.; HORAN, T.C.; EDWARDS, J.R.; JARVIS, W.R.; TOLSON, J.S.; HENDERSON, T.S.; MARTONE, J.; HUGHES, J.M.; NATIONAL NOSOCOMIAL INFECTIONS SURVEILLANCE SYSTEM - Nosocomial infections in elderly patients in the United States, 1986-1990: National Nosocomial Infections Surveillance System. **Am. J. Med.**, 91(suppl 3B):289S-93S, 1991.

- EMORI, T.G. & GAYNES, R.P. - An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. **Clin. Microbiol. Rev.**, 6:428-442, 1993.
- ESPERSEN, F. & GABRIELSEN, J. - Pneumonia due to *Staphylococcus aureus* during mechanical ventilation. **J. Infect. Dis.**, 144:19-23, 1981.
- FABRA, A.R.- Neumonías nosocomiales. **Antibiot. Infecc.**, 2:5-12, 1994.
- FAGON, J.Y.; CHASTRE, J.; DOMART, Y.; TROUILLET, J.L.; PIERRE, J.; CARNE, C.; GIBERT C. - Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation: prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. **Am. Rev. Respir. Dis.**, 139:877-884, 1989.
- FAGON, J.Y.; CHASTRE, J.; HANCE, A.J.; DOMART, Y.; TROUILLET, J.L.; GIBERT, C. - Evaluation of clinical judgment in the identification and treatment of nosocomial pneumonia in ventilated patients. **Chest**, 103: 547-553, 1993a.
- FAGON, J.Y.; CHASTRE, J.; HANCE, A.J.; GUIGUET, M.; TROUILLET, J.L.; DOMART, Y.; PIERRE, J.; GIBERT, C. - Detection of nosocomial lung infections in ventilated patients. Use of protected specimen brush and quantitative culture techniques in 147 patients. **Am. Rev. Respir. Dis.**, 138:110-116, 1988.
- FAGON, J.Y.; CHASTRE, J.; HANCE, A.; MONTRAVERS, P.; NOVARA, A.; GIBERT, C. - Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. **Am. J. Med.**, 94:281-288, 1993b.
- FAGON, J.Y., CHASTRE, J., WOLF, M., GERVAIS, C., PARER-AUBAS, S., STÉPHAN, F., SIMILOWSKI, T., MERCAT, A., DIEHL, J.L., SOLLET, J.P., TENAILLON, A. - Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. **Ann. Inter. Med.**, 132:621-630, 2000.
- FALING, L.J. - New advances in diagnosing nosocomial pneumonia in intubated patients. **Am. Rev. Respir. Dis.**, 137:253-255, 1988.

- FAVERO, M.S.; CARSON, L.A.; BOND, W.W.; PETERSEN, N.J. - *Pseudomonas aeruginosa*: growth in distilled water from hospitals. **Science**, **173**:836-838, 1971.
- FIDDIAN-GREEN, R.G. & BAKER, S. - Nosocomial pneumonia in the critically ill: product of aspiration or translocation? **Crit. Care Med.**, **19**:763-769, 1991.
- FINLEY, T.N. & LADMAN, A.J. - Low yield of pulmonary surfactant in cigarette smokers. **N.Eng. J. Med.**, **286**:111-120, 1972.
- FRANKLIN, A.L.; TODD, T.; GURMAN, G.; BLACK, D.; MANKINEN-IRVIN, P.M.; IRVIN, R.T. - Adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to cilia of tracheal epithelial cells. **Infect. Immun.**, **55**:1523-1525, 1987.
- FRASER, V.J.; JONES, M.; MURRAY, P.R.; MEDOFF, F.; ZHANG, Y.; WALLACE, R.J. - Contamination of flexible fiberoptic bronchoscopes with *Mycobacterium chelonae* linked to an automated bronchoscope disinfection machine. **Am. Rev. Respir. Dis.**, **145**:853-855, 1992.
- FREEMAN, J.; ROSNER, B.A.; MCGOWAN, J.E. - Adverse effects of nosocomial infection. **J. Infect. Dis.**, **140**:732-740, 1979.
- GALLEGO, M. & RELLO, J. - Diagnostic testing for ventilator-associated pneumonia. **Clin. Chest Med.**, **20**: 671-680, 1999.
- GARIBALDI, R.A.; BRITT, M.R.; COLEMAN, M.L.; READING, J.C.; PACE, N.L. - Risk factors for postoperative pneumonia. **Am. J. Med.**, **70**:677-680, 1981.
- GARROD, L.P. - A study of the bacterial power of hydrochloric acid and of gastric juice. **St. Barth. Hosp. Rep.**, **72**:145-167, 1993.
- GAUSSORGUES, P.; PIPERNO, D.; BACHMAN, P.; BOYER, F.; JEAN, G.; GERARD, M.; LEGER, P.; ROBERT, B. - Comparison of nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage to open lung biopsy for the bacteriologic diagnosis of pulmonary infections in mechanically ventilated patients. **Intensive Care Med.**, **15**:94-98, 1989.

- GAYNES, R.; BIZEK, B.; MOWRY-HANLEY, J.; KIRSCH, M. - Risk factors for nosocomial pneumonia after coronary artery bypass graft operations. **Ann. Thorac. Surg.**, 51:215-218, 1991.
- GORMAN, G.W.; YU, V.L.; BROWN, A. - Isolation of Pittsburgh pneumonia agent from nebulizers used in respiratory therapy. **Ann. Intern. Med.**, 93:572-573, 1980.
- GORMAN, L.J.; SANAI, L.; NOTMAN, A.W.; GRANT, I.S.; MASTERTON, R.G. - Cross infection in an intensive care unit by *Klebsiella pneumoniae* from ventilator condensate. **J. Hosp. Infect.**, 23:27-34, 1993.
- GROEGER, J.S.; GUNTUPALLI, K.K.; STROSBURG, M.; HALPERN, N.; RAPHAELY, R.C.; CERRA, F.; KAYE, W. - Descriptive analysis of critical care units in the United States: patients characteristics and intensive care unit utilization. **Crit. Care Med.**, 21:279-291, 1993.
- GROSS, P.; NEW, H.C.; ASWAPOKEE, P.; VAN ANTWERPEN, C.; ASWAPOKEE, N. - Deaths from nosocomial infections: experience in a university hospital and community hospital. **Am. J. Med.**, 68:219-223, 1980.
- GROSS, P.A. & VAN ANTWERPEN, C. - Nosocomial infections and hospital death: a case - control study. **Am. J. Med.**, 75:658-662, 1981.
- HALEY, R.W.; HOOTON, T.M.; CULVER, D.H.; STALEY, R.C.; EMORI, T.G.; HARDISON, C.D.; QUADE, D.; SHACHTMAN, R.H.; SHABERG, D.R.; SHAH, B.; SCHATZ, G. - Nosocomial infections in U.S. hospitals, 1975-1976: estimated frequency by selected characteristics of patients. **Am. J. Med.**, 70:947- 959, 1981a.
- HALEY, R.W.; SCHABERG, D.R.; CROSSLEY, K.B.; VON ALLMEN, S.D.; MCGOWAN, J.E. Jr. - Extra charges and prolongation of stay attributable to nosocomial infections: a prospective interhospital comparison. **Am. J. Med.**, 70:51-8, 1981b.
- HANSON, L.C.; WEBER, D.J.; RUTALA, W.A. - Risk factors for nosocomial pneumonia in the elderly. **Am. J. Med.**, 92:161-166, 1992.

- HARLAN, P.; TURTON, C.; HEARD, B.; LUKOSZEK, A.; COLLINS, J.U.; SALSURY, A.J.; TURNER-WARWICK, M. - Bronchoalveolar lavage in pulmonary fibrosis: comparison of cells obtained with lung biopsy and clinical features. **Thorax**, 35:9-18, 1980.
- HARRIS, J.A.; SWENSON, E.W.; JOHANSON, J.E. - Human alveolar macrophages: comparison of phagocytic, glucose utilization and ultrastructure in smokers and nonsmokers. **J. Clin. Invest.**, 49:2086-2096, 1970.
- HIGUCHI, J.H.; COALSON, J.J.; JOHANSON, W.G. Jr - Bacteriologic diagnosis of nosocomial pneumonia in primates: usefulness of the protected specimen brush. **Am. Rev. Respir. Dis.**, 125:53-57, 1982.
- HORAN, T.C.; WHITE, J.W.; JARVIS, W.R.; EMORI, T.G.; CULVER, D.H.; MUNN, V.P.; THORNSBERRY, C.; OLSON, D.R.; HUGHES, J.M. - Nosocomial infection surveillance, 1984. **M.M.W.R.**, 35:17S-29S, 1986.
- HUNNINGHAKE, G.W.; GADEK, J.E.; KAWANANI, O.; FERRANS, V.J.; CRYSTAL, R.G. - Inflammatory and immune processes in the human lung in health and disease: evaluation by bronchoalveolar lavage. **Am. J. Pathol.**, 97:149-206, 1979.
- HUXLEY, E.J.; VIROSLAV, J.; GRAY, W.R.; PIERCE, A.K. - Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness. **Am. J. Med.**, 64:564-568, 1978.
- IKEDA, S. - **Atlas of flexible bronchofiberoscopy**. Tokio: Igaku Shoin Ltda, 1974: 6-10.
- INGELFINGER, J.A.; MOSTELLER, F.; THIBODEAN, L.A.; WARE, J.H. - **Biostatistics in clinical medicine**. 2nd Ed. New York, MacMillan Publ. Co. Inc., 1987.
- INGLIS, T.J.; MILLAR, M.R.; JONES, G.; ROBINSON, D.A. - Tracheal tube biofilm as a source of bacterial colonization of the lung. **J.Clin. Microbiol.**, 27:2014-2018, 1989.

- INGLIS, T.J.; SHERRATT, M.J.; SPROAT, L.J.; GIBSON, J.S.; HAWKEY, P.M. – Gastroduodenal dysfunction and bacterial colonization of the ventilated lung. **Lancet**, **341**:911-913, 1993a.
- INGLIS, T.J.; SPROAT, L.J.; HAWKEY, P.M.; GIBSON, J.S. – Staphylococcal pneumonia in ventilated patients: a twelve-month review of cases in a intensive care unit. **J. Hosp. Infect.**, **25**:207-210, 1993b.
- JACKSON, C. - Bronchoscopy: past, present and future. **N. Engl. J. Med.**, **199**:759- 763, 1928.
- JACKSON, C. & JACKSON, C.L. - La broncoscopia en las enfermedades de la tráquea y de los bronquios. In: Molina-Castilla P.B., tradutor. **Broncoscopia, Esofagoscopia, Gastroscopia**. México: Aldina, Robredo y Rosell, p. 376-404, 1945.
- JACOBS, S.; CHANG, R.W.; LEE, B.; BARTLETT, F.W. - Continuous enteral feeding: a major cause of pneumonia among ventilated intensive care unit patients. **J. Parent. Enter. Nutr.**, **14**:353-356, 1990.
- JARVIS, W.R.; EDWARDS, J.R.; CULVER, D.H.; HUGHES, J.M.; HORAN, T.; EMORI, T.G.; BANERJEE, S.; TOLSON, J.; HENDERSON, T.; GAYNES, R.P. – Nosocomial infection rate in adult and pediatric intensive care units in the United States: National Nosocomial Infections Surveillance System. **Am. J. Med.**, **91**:(suppl 3B):185S-191S, 1991.
- JIMENEZ, P.; TORRES, A.; RODRIGUEZ-ROISIN, R.; PUIG DE LA BELLACASA, J.; AZNAR, R.; GATELL, J.M.; AGUSTI-VIDAL, A. - Incidence and etiology of pneumonia acquired during mechanical ventilation. **Crit. Care Med.**, **17**: 882-885, 1989.
- JOHANSON, W.G.Jr.; HIGUCHI, J.H.; CHAUDHURI, T.R.; WOODS, D.E. – Bacterial adherence to epithelial cells in bacillary colonization of the respiratory tract. **Am. Rev. Respir. Dis.**, **121**:55-63, 1980.

- JOHANSON, W.G.Jr.; PIERCE, A.K.; SANFORD, J.P.; THOMAS, G.D. – Nosocomial respiratory infection with Gram-negative bacilli: the significance of colonization of the respiratory tract. **Ann. Intern. Med.**, 77:701-706, 1972.
- JOHANSON, W.G.Jr.; SEIDENFELD, J.J.; GOMEZ, P.; DE LOS SANTOS, R.; COALSON, J.J. - Bacteriology diagnosis of nosocomial pneumonia following prolonged mechanical ventilation. **Am. Rev. Respir. Dis.**, 137:259-264, 1988.
- JOSHI, N.; LOCALIO, A.R.; HAMORY, B.H. - A predictive risk index for nosocomial pneumonia in the intensive care unit. **Am. J. Med.**, 93:135-142, 1992.
- JOURDAIN, B.; JOLY-GUILLOU, M.L.; DOMBRET, M.C.; CALVAT, S.; TROUILLET, J.L.; GIBERT, C.; CHASTRE, J. - Usefulness of quantitative cultures of BAL fluid for diagnosing nosocomial pneumonia in ventilated patients. **Chest**, 11:411-418, 1997.
- KAHN, F. & JONES, J.M. - Diagnosing bacterial respiratory infection by bronchoalveolar lavage. **J. Infect. Dis.**, 155:862-869, 1987.
- KAPPSTEIN, I.; SCHULGEN, G.; FRIEDRICH, T.; HELLINGER, P.; BENZING, A.; GEIGER, K.; DASCHNER, F.D. - Incidence of pneumonia in mechanically ventilated patients treated with sucralfate or cimetidine as prophylaxis for stress bleeding: bacterial colonization of the stomach. **Am. J. Med.**, 91 (suppl 2A):125S-131S, 1991.
- KATZENSTEIN, A.A. & ASKIN, F.B. **Surgical pathology of nonneoplastic lung disease**. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1990.
- KIRBY, B.D.; SNYDER, K.M.; MEYER, R.D.; FINEGOLD, S.M. – Legionnaires' disease report of sixty-five nosocomially acquired cases and review of the literature. **Medicine**, 59:188-205, 1980.
- KIRKPATRICK, M.B. & BASS, J.B.Jr. - Quantitative bacterial cultures of bronchoalveolar lavage fluids and protected brush catheter specimens from normal subjects. **Am. Rev. Respir. Dis.**, 139:546-548, 1989.

- KIRTLAND, S.H.; CORLEY, D.E.; WINTERBAUER, R.H.; SPRIGMEYER, S.C.; CASEY, K.R.; HAMPSON, N.B.; DREIS, D.F. - The diagnosis of ventilator-associated pneumonia. A comparison of histologic, microbiologic and clinical criteria. **Chest**, 112:445-457, 1997.
- KLOSKI, C.; CAGE, G.; JOHANSON, B.; *et al.* - Transmission of nosocomial legionnaires' disease. **JAMA**, 277:1927-1928, 1997.
- KOLLEF, M.H. - Ventilator-associated pneumonia: a multivariate analysis. **JAMA**, 270:1965-1970, 1993.
- KOLLEF, M.H. & WARD, S. - The influence of mini-BAL cultures on patients outcome: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. **Chest**, 113:412-420, 1998.
- LAMBERT, R.S.; VEREEN, L.E.; GEORGE, R.B. - Comparison of tracheal aspirates and protected brush catheter specimens for identifying pathogenic bacteria in mechanically ventilated patients. **Am. J. Med. Sci.**, 297:377-382, 1989.
- LANGER, M.; MOSCONI, P.; CIGADA, M.; MANDELLI, M. - Long-term respiratory support and risk of pneumonia in critically ill patients. **Am. Rev. Respir. Dis.**, 140:302-305, 1989.
- LARSON, E. - Persistent carriage of Gram-negative bacteria on hands. **Am. J. Infect. Control**, 9:112-119, 1981.
- LAWRENCE, E.C.; BLAESE, R.M.; MARTIN, R.R.; STEVENS, P.M. - Immunoglobulin secreting cells in normal human bronchial lavage. **J. Clin. Invest.**, 62:832-835, 1978.
- LEU, H.S.; KAISER, D.L.; MORI, M.; WOOLSON, R.F.; WENZEL, R.P. - Hospital-acquired pneumonia: attributable mortality and morbidity. **Am. J. Epidemiol.**, 129:1258-1267, 1989.

- LORCH, D.G.Jr.; JOHN, J.F.; TOMLINSON, J.R.; MILLER, K.S.; SHAHN, A.S. – Protected transbronchial needle aspiration and protected specimen brush in the diagnosis of pneumonia. **Am. Rev. Respir. Dis.**, 136:565-569, 1987.
- LOW, R.B.; DAVIS, G.; GIANCOLA, M.S. - Biochemical analysis of bronchoalveolar lavage fluids of normal healthy volunteers. **Am. Rev. Respir. Dis.**, 118:803-875, 1978.
- LOWRY, F.D.; CARLISLE, P.S.; ADAMS, A.; FEINER, C. - The incidence of osocomial pneumonia following urgent endotracheal intubation. **Infect. Control**, 8:245-248, 1987.
- LUNA, C.M.; VUJACICH, P.; NIEDERMAN, M.S.; VAY, C.; GHERARDI, C.; MATERA, J.; JOLLY, E.C. – Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. **Chest**, 111:676-685, 1997.
- MACKOWIAK, P.A.; MARTIN, R.M.; JONES, S.R.; SMITH, J.W. – Pharyngeal colonization by Gram-negative bacilli in aspiration-prone persons. **Arch. Intern. Med.**, 138:1224-1227, 1978.
- MAKI, D.G. - Control of colonization and transmission of pathogenic bacteria in the hospital. **Ann. Intern. Med.**, 89:777-780, 1979.
- MANN, P.E.G.; COHEN, A.B.; FINLEY, T.N.; LADMAN, A.J. – Alveolar macrophages: structural and functional differences between nonsmokers and smokers of marijuana and tobacco. **Lab. Invest.**, 25:111-120, 1971.
- MARQUETTE, C.H.; COPIN, M.C.; WALLET, F.; NEVIERE, R.; SAUULNIER, F.; MATHIEU, D.; DUROCHER, A.; RAMON, P.; TONNEL, A.B. - Diagnostic tests for pneumonia in ventilated patients: prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standard. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, 151:1878-1888, 1995.

- MARTIN, L.F.; BOOTH, F.V.; KARLSTADT, R.G.; SILVERSTEIN, J.H.; JACOBS, D.M.; HAMPSEY, J.; BOWMAN, S.C.; D'AMBROSIO, C.A.; ROCKHOLD, F.W. - Continuous intravenous cimetidine decreases stress-related upper gastrointestinal hemorrhage without promoting pneumonia. **Crit. Care Med.**, **21**:19-30, 1993.
- MARTONE, W.J.; JARVIS, W.R.; CULVER, D.H.; HALEY, R.W. - Incidence and nature of endemic and epidemic nosocomial infections. In: Bennett JV, Brachman PS, eds. **Hospital infections**. 3 rd ed. Boston: Little Brown and Co.,:577-596, 1993.
- MCEACHERN, R. & CAMPBELL, G.D. - Hospital-acquired pneumonia: epidemiology, etiology and treatment. **Infect. Dis. Clin. N. Am.**, **12**:761-779, 1998.
- MEDURI, G.U. & CHASTRE, J. - The standardization of bronchoscopic techniques for ventilator-associated pneumonia. **Chest**, **102** (Suppl. 1):557-564, 1992a.
- MEDURI, G.U. & JOHANSON, W.G. Jr. - International consensus conference: clinical investigation of ventilator-associated pneumonia. . **Chest**, **102**:S551-S552, 1992b.
- MERRIL, W.W.; GOODENBERGER, D.; STROBER, W.; MATHAY, R.A.; NAEGEL, G.P.; REYNOLDS, H.Y. - Free secretory component and other proteins in human lung lavage. **Am. Rev. Respir. Dis.**, **12**:156-161, 1980a.
- MERRIL, W.W.; NAEGEL, G.P.; REYNOLDS, H.Y. - Reaginic antibody in the lung lining fluid: analysis of normal human bronchoalveolar lavage IgE and comparison to immunoglobulins G and A. **J. Lab. Clin. Med.**, **96**:494-500, 1980b.
- MÉTRAS, H. & CHARPIN, J. (ed): **Le cathérisme bronchique**. Vigot-Frères Paris:55-65. 1953.
- MIDDLETON, R.W.; BROUGHTON, W.A.; KIRKPATRIK, M.B. - Comparison of four methods for assessing airway bacteriology in intubated, mechanically ventilated patients. **Am. J. Med. Sci.**, **304**:239-245, 1992.

- MIDDLETON, R.M., HUFF, W., BRICKEY, D.A., KIRKPATRICK, M.B. – Comparison of quantitative cultures to semiquantitative loop cultures of bronchoscopic protected specimen brush samples. **Chest**, **109**:1204-1208, 1996.
- MORRIS, A.J., DAVID, C.T., RELLER, L.B. – Rejection criteria for endotracheal aspirates from adults. **J. Clin. Microbiol.**, **31**:1027-1029, 1993.
- NIEDERMAN, M.S. - Bacterial adherence as a mechanism of airway colonization. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, **8**:15-20, 1989a .
- NIEDERMAN, M.S. - Gram-negative colonization of the respiratory tract: pathogenesis and clinical consequences. **Semin. Respir. Infect.**, **5**:173-181, 1990.
- NIEDERMAN, M.S.; BASS, J.B.Jr.; CAMPBELL, G.D.; FEIN, A.M.; GROSSMAN, R.F.; MANDELL, L.A.; MARRIE, T.J.; SAROSI, G.A.; TORRES, A.; YU, V.L. - Guidelines for a initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. **Am. Rev. Respir. Dis.**, **148**:1418-1426, 1993.
- NIEDERMAN, M.S.; MERRIL, W.W.; FERRANTI, R.D.; PAGANO, K.M.; PALMAER, L.B.; REYNOLDS, H.Y. - Nutricional status and bacterial binding in the lower respiratory tract in patients with chronic tracheostomy. **Ann. Intern. Med.**, **100**:795-800, 1984.
- NIEDERMAN, M.S.; MERRIL, W.W.; POLOMSKI, L.M.; REYNOLDS, H.Y.; GEE, J.B. - Influence of sputum IgA and elastase on tracheal cell bacterial adherence. **Am. Rev. Respir. Dis.**, **133**:255-260, 1986.
- NIEDERMAN, M.S.; MONTOVANI, R.; SCHOCH, P.; PAPAS, J.; FEIN, A.M. - Patterns and routes of transbronchial colonization in mechanically ventilation patients: the role of nutritional status in colonization of the lower airway by *Pseudomonas species*. **Chest**, **95**:155-161, 1989b.
- NIEDERMAN, M.S.; RAFFERTY, T.D.; SASAKI, C.T.; MERRIL, W.W.; MATHAY, R.A.; REYNOLDS, H.Y. - Comparison of bacterial adherence to ciliated and squamous cells obtained from the human respiratory tract. **Am. Rev. Respir. Dis.**, **127**:85-90, 1983.

- OROZCO-LEVI, M.; TORRES, A.; FERRER, M.; PIERA, C.; EL-EBIARY, M.; de la BELLACASA, J.P.; RODRIGUEZ-ROISIN, R. - Semirecumbent position protects from pulmonary aspiration but not completely from gastroesophageal reflux in mechanically ventilated patients. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, **152**:1387-1390, 1995.
- PALMER, L.B.; MERRIL, W.W.; NIEDERMAN, M.S.; FERRANTI, R.D.; REYNOLDS, H.Y. - Bacterial adherence to respiratory tract cells: relationships between *in vivo* and *in vitro* pH and bacterial attachment. **Am. Rev. Respir. Dis.**, **133**:784-788, 1986.
- PAPAZIAN, L., BREGEON, F., THIRION, X., GREGOIRE, R., SAUX, P., DENIS, J.P., PERIN, G., CHARREL, J., DUMON, J.F., AFFRAY, J.P., GOUIN, F.- Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, **154**:91-97, 1996.
- PAPAZIAN, L.; AUTILIO-TOUATI, A.; THOMAS, P.; BREGEON, F.; GARBE, L.; SAUX, P.; SEITE, R.; GOUIN, F. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia- an evaluation of direct examination and presence of intracellular organisms. **Anesthesiology**, **87**:268-76, 1997.
- PAPAZIAN, L.; THOMAS, P.; GARBE, L.; GUIGNON, I.; THIRION, X.; CHARREL, J.; BOLLET, C.; FUENTES, P.; GOUIN, F. - Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, **152**:1982-1991, 1995.
- PARRA, W.- Neumonía asociada al ventilador. **Med.UIS**, **12**:233-237, 1998.
- PHAM, L.H., BRUN-BUISSON, C., LEGRAND, P., RAUSS, A., VERRA, F., BROCHARD, L., LEMAIRE, F.- Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: comparison of plugged telescoping catheter with the protected specimen brush. **Am. Rev. Respir. Dis.**, **143**:1055- 1061, 1991.
- PIERCE, A.K. & SANFORD, J.P. Bacterial contamination of aerosols. **Arch. Intern. Med.**, **131**:156-159, 1973.

- PIERCE, A.K.; SANFORD, J.P.; THOMAS, G.D.; LEONARD, J.S. – Long-term evaluation of decontamination of inhalation-therapy equipment and the occurrence of necrotizing pneumonia. **N. Engl. J. Med.**, 282:528- 531, 1970.
- PINGLETON, S.K.; HINTHORN, D.R.; LIU, C. - Enteral nutrition in patients receiving mechanical ventilation: multiple sources of tracheal colonization include the stomach. **Am. J. Med.**, 80:827-832, 1986.
- POLLOCK, D.G.; HAWKINS, E.L.; BENNER, J.R.; SPARKMAN, T.; BARGS, J.B.Jr. – Diagnosis of bacterial pulmonary infections with quantitative protected catheter cultures obtained during bronchoscopy. **J. Clin. Microbiol.**, 17:255-259, 1983.
- PRATS, E., DORCA, J., IRIGARAY, R., - Bacteriological follow-up of ventilator-associated pneumonia during the first 24 hours of antibiotic treatment (Abstr). **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, 151:A791, 1995.
- PRIEBE, H.J.; SKILLMAN, J.J.; BUSHNELL, L.S.; LONG, P.C.; SILEN, W. – Antacid versus cimetidine in preventing acute gastrointestinal bleeding. **N. Engl. J. Med.**, 302:426-430, 1992.
- PROCTOR, R.A. - Fibronectin: a brief overview of its structure, function, and physiology. **Rev. Infect. Dis.**, 9:S317-321, 1987.
- PROD'HOM, G.; LEUENBERGER, P.; KOERFER, J.; BLUM, A.; CHIOLERO, R.; SCHALLER, M.D.; PERRET, C.; SPINLER, O.; BLONDEL, J.; SIEGRIST, H. - Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine, or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer: a randomized controlled trial. **Ann. Intern. Med.**, 120:653-662, 1994.
- PUGIN, G.; AUCKENTHALER, R.; MILI, N.; JANSSENS, J.J.; LEW, P.D.; SUTER, P.M. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. **Am. Rev. Respir. Dis.**, 143:1121-1129, 1991.

- RAMIREZ, R.J.; KIEFFER, R.F.Jr.; BALL, W.C. - Bronchopulmonary lavage in man. **Ann. Intern. Med.**, 63:819-828, 1965.
- RAMPHAL, R.; SMALL, P.M.; SHANDS, J.W.Jr.; FISCHLSCHWEIGER, W.; SMALL, P.A.Jr. - Adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to tracheal cells injured by *influenzae* infection or by endotracheal intubation. **Infect. Immun.**, 27:614-619, 1980.
- RANKIN, J.A. - Role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pneumonia. **Chest**, 95:187S-190S, 1989.
- REIN, M.F. & MANDELL, G.L. - Bacterial killing by bacteriostatic saline solutions-potential for diagnostic error. **N. Engl. J. Med.**, 298:794-795, 1973.
- RELLO, J.; AUSINA, V.; RICART, M.; CASTELLA, J.; PRATS, G. - Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator associated pneumonia. **Chest**, 104:1230-1235, 1993.
- RELLO, J., GALLEGÓ, M., MARISCAL, D., SONORA, R., VALLÉS, J.- The value of routine microbiologic investigation in ventilator-associated pneumonia. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, 156:196-200, 1997a.
- RELLO, J., JUBERT, P., VALLÉS, J., ARTIGAS, A., RUE, M., NIEDERMAN, M.S.- Evaluation of outcome for intubated patients with pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. **Clin. Infect. Dis.**, 23:973-978, 1996.
- RELLO, J.; QUINTANA, E.; AUSINA, V.; CASTELLA, J.; LUQUIN, M.; NET, A.; PRATS, G. - Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. **Chest**, 100:439-444, 1991.
- RELLO, J.; QUINTANA, E.; AUSINA, V.; PUZO, C.; NET, A.; PRATS, G. - Risk factors for *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia in critically ill patients. **Am. Rev. Respir. Dis.**, 142:1320-1324, 1990.

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

- RELLO, J.; RICART, M.; AUSINA, V.; NET, A.; PRATS, G. - Pneumonia due to *Haemophilus influenzae* among mechanically ventilated patients: incidence, outcome, and risk factors. **Chest**, **142**:1320-1324, 1992.
- RELLO, J., RUÉ, M., JUBERT, P., MUSES, G., SONORA, R., VALLÉS, J., NIEDERMAN, M.S.- Survival in patients with nosocomial pneumonia: impact of the severity of illness and the etiologic agent. **Crit. Care Med.**, **25**:1862-1867, 1997b.
- RELLO, J.; TORRES, A.; RICART, M.; VALLES, J.; GONZALEZ, J.; ARTIGAS, A.; RODRIGUEZ-ROISIN, R. - Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*: comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, **150**:1545-1549, 1994.
- REUSSER, P.; ZIMMERLI, W.; SCHEIDEGGER, D.; MARBET, G.A.; BUSER, M.; GYR, K. Role of gastric colonization in nosocomial infections and endotoxemia: a prospective study in neurosurgical patients on mechanical ventilation. **J. Infect. Dis.**, **160**:414-421, 1989.
- REYNOLDS, H.Y. - Bacterial adherence to respiratory tract mucosa: a dynamic interaction leading to colonization. **Semin. Respir. Infect.**, **2**:8-19, 1987a.
- REYNOLDS, H.Y. - State of the art: bronchoalveolar lavage. **Am. Rev. Respir. Dis.**, **135**:250-263, 1987b.
- REYNOLDS, H.Y. & NEWBALL, H.H. - Analysis of proteins and respiratory cells obtained from human lungs by bronchial lavage. **J. Laborat. Clin. Med.**, **84**:559-573, 1974.
- RODRÍGUEZ DE CASTRO, F., SOLÉ-VIOLÁN, J., ARANDA, L.A., BLANCO-LOPEZ, J., JULIA-SERDA, G., CABRERA NAVARRO, P., BOLANOS GUERRA, J.- Do quantitative cultures of protected brush specimens modify the initial empirical therapy in ventilated patients with suspected pneumonia? **Eur Respir. J.**, **9**:37-41, 1996.

- RODRIGUEZ DE CASTRO, F.; SOLÉ- VIOLÁN, J.; LAFARGA CAPUZ, B.; CAMINERO LUNA, J.; GONZALEZ RODRIGUEZ, B.; MANZANO ALONSO, J.L. - Reliability of the bronchoscopic protected catheter brush in the diagnosis of pneumonia in mechanically ventilated patients. **Crit. Care Med.**, 19:171-175, 1991.
- RODRIGUEZ, J.; NIEDERMAN, M.S.; FEIN, A.M.; PAI, P.B. - Nonresolving pneumonia in steroid-treated patients with obstructive lung disease. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, 93:29-34, 1992.
- ROSENTHAL, S. & TAGER, I.B. - Prevalence of Gram-negative rods in the normal pharyngeal flora. **Ann. Intern. Med.**, 83:355-357, 1975.
- ROUBY, J.J.; MARTIN, De LASSALE, E.; POETE, P.; NICOLAS, M.H.; BODIN, L.; JARLIER, V.; LE CHARPENTIER, Y.; GROSSET, J.; VIARS, P. - Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill: histologic and bacteriologic aspects. **Am. Rev. Respir. Dis.**, 146:1059-1066, 1992.
- ROUBY, J.J.; ROSSIGNON, M.D.; NICOLAS, M.H.; MARTIN DE LA LASSALE, E.; CRISTIN, S.; GROSSET, J.; VIARS, P. - A prospective study of protected bronchoalveolar lavage in the diagnosis of nosocomial pneumonia. **Anesthesiology**, 71:679-685, 1989.
- RUDELL, W.S.; AXON, A.T.; FINDLAY, J.M.; BARTHOLOMEW, B.A.; HILL, M.J. - Effect of cimetidine on the gastric bacterial flora. **Lancet**, 1:672-674, 1980.
- SALATA, R.A.; LEDERMAN, M.M.; SHLAES D.M.; JACOBS, M.R., ECKSTEIN, E., TWEARDY, D., TOOSI, Z., CHMIELEWSKI, R., MARINO, J., KING, C.H., GRAHAM, R.C., ELLNER, J.J.- Diagnosis of nosocomial pneumonia in intubated intensive care patients. **Am. Rev. Respir. Dis.**, 135:426-432, 1987.
- SANCHES-NIETO, .M.S. & CARRILLO ALCATRAZ, A.C. - The role of brochoalveolar lavage in the diagnosis of bacterial pneumonia. **Eur. J. Clin. Microbiol. Dis.**, 14:839-850, 1995.

- SANCHEZ-NIETO, J.M.; CARRILLO ALCARAZ, A.; PARDO TALAVERA, J.C.; VARELA MORLON, M.C.; LOPEZ YEPES, M.L.; GOMEZ RUBI, J.A.; RUIZ GOMEZ, J. - Análisis de la información bacteriológica aportada mediante cateter telescópico de doble luz y oclusión distal en el diagnóstico de infiltrados pulmonares en pacientes bajo ventilación mecánica. **Rev. Clin. Esp.**, 184:65-68, 1989.
- SANCHEZ-NIETO, J.M., TORRES, A., GARCÍA-CORDOBA, F., EL-EBIARY, M., CARRILLO, A., RUIZ, J., NUNEZ, M.L., NIEDERMAN, M.- Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study . **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, 157:371-376, 1998.
- SCHABERG, D.R.; CULVER, D.H.; GAYNES, R.P. - Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. **Am. J. Med.**, 91 (Suppl. 3B):72-75, 1991.
- SCHLEUPNER, C.J. & COBB, D.K. - A study of the etiologies and treatment of nosocomial pneumonia in a community-based teaching hospital. **Infect. Control Hosp. Epidemiol.**, 13:515-525, 1992.
- SILVA, P.M.F.; GONTIJO FILHO, P.P.; DAVID, C.M.N. - Origem dos microorganismos responsáveis por pneumonias hospitalares em pacientes sob ventilação mecânica. **CCS**, XIII:27-30, 1994.
- SILVA, P.M.F.; DAVID, C.M.N.; GONTIJO FILHO, P.P.- Patogenia e diagnóstico bacteriológico de pneumonias hospitalares em pacientes internados na UTI/HU/UFRJ. **Rev. Bras. Terap. Intens.**, 6:47-50, 1994.
- SKERRETT, S.; NIEDERMAN, M.S.; FEIN, A.M. - Respiratory infection and acute lung injury in systemic illness. **Clin. Chest. Med.**, 10:469-502, 1989.
- SOUWEINE, B., VEBER, B., BEDOS, J.P. et al. - Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. **Crit. Care Med.**, 26:236-244, 1998.

- STERLING, T.R.; HO, E.J.; BREHM, W.T.; KIRKPATRICK, M.B. - Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia – impact on survival. A decision analysis. **Chest**, **110**:1025-1034, 1996.
- STITT, H. - Bronchial lavage for disinfection and immunization of the bronchial tree. **J. Med. Cincinnati Academy**, **14**:576-579, 1934.
- STOVER, D.E.; ZAMAM, M.B.; HAJDU, S.I.; LANGE, M.; GOLD, J.; ARMSTRONG, D. - Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates in the immunosuppressed. **Ann. Intern. Med.**, **101**:1-7, 1984.
- TABLAN, O.C.; ANDERSON, L.J.; ARDEN, N.H.; BREIMAN, R.F.; BUTLER, J.C.; MCNEIL, M.M.; PEARSON, M.L. - Guideline for Prevention of Nosocomial Pneumonia. Part I: an overview of the prevention of nosocomial pneumonia, 1994. **M.M.W.R.**, **46**:1-43, 1997.
- TABLAN, O.C.; ANDERSON, L.J.; ARDEN, N.H.; BREIMAN, R.F.; BUTLER, J.C.; McNEIL, M.M. – The hospital infection control practices advisory committee, Centers for disease control and prevention. **Am. J. Infect. Control**, **22**:247-292, 1994.
- TEIXEIRA, P.Z. & HETZEL, M.P. – Técnicas de colheita de material por cateter protegido: método prioritário para diagnosticar a pneumonia hospitalar? **Rev. Médica Sta Casa, P. Alegre**, **9**:1701-1704, 1998.
- THORPE, J.E.; BAUGHMAN, R.P.; FRAME, P.T.; WESSELER, T.A.; STANECK, J.L. – Bronchoalveolar lavage for diagnosis acute bacterial pneumonia. **J. Infect. Dis.**, **155**:855-861, 1987.
- TIMSIT, J.F., MISSET, B., RENAUD, B., GOLDSTEIN, F.W., CARLET, J. – Effect of previous antimicrobial therapy on accuracy of the main procedures used to diagnose nosocomial pneumonia in ventilated patients. **Chest**, **108**:1036-1040, 1995.
- TOBIN, M.J. & GRENVIK, A. - Nosocomial lung infection and its diagnosis. **Crit. Care Med.**, **12**:191-199, 1984.

- TORRES, A. - Accuracy of diagnostic tools for the management of nosocomial respiratory infections in mechanically ventilated patients. **Eur. Respir. J.**, 4:1010-1019, 1991a.
- TORRES, A.; AZNAR, R.; GATELL, J.M.; JIMENEZ, P.; GONZALEZ, J.; FERRER, A.; CELIS, R.; RODRIGUEZ-ROISIN, R. - Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. **Am. Rev. Respir. Dis.**, 142:523-528, 1990.
- TORRES, A. & EL-EBIARY, M. - Invasive diagnostic techniques for pneumonia: protected specimen brush, bronchoalveolar lavage and lung biopsy methods. **Infect. Dis. Clin. N. Am.**, 12:701-722, 1998.
- TORRES, A.; EL-EBIARY, M.; GONZALEZ, J.; FERRER, M.; PUIG DE LA BELLACASA, J.; GENE, A.; MARTOS, A.; RODRIGUEZ-ROISIN, R. - Gastric and pharyngeal flora in nosocomial pneumonia acquired during mechanical ventilation. **Am. Rev. Respir. Dis.**, 148:352-357, 1993.
- TORRES, A., EL-EBIARY, M.; PADRÓ, L.; GONZALEZ, J.; PUIG DE LA BELLACASA, J.; RAMIREZ, J.; XAUBET, A.; FERRER, M.; RODRIGUEZ-ROISIN, R. - Validation of different techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: comparison with immediate *post-mortem* pulmonary biopsy. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, 149:324-331, 1994.
- TORRES, A.; GONZALEZ, J.; FERREN, M. - Evaluation of the available invasive and non-invasive techniques for diagnosing nosocomial pneumonias in mechanically ventilated patients. **Intensive Care Med.**, 17:439-448, 1991b.
- TORRES, A.; PUIG DE LA BELLACASA, J.; RODRIGUEZ-ROISIN, R.; JIMENEZ DE ANTA, M.T.; AGUSTI-VIDAL, A. - Diagnostic value of telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia using the Metras catheter. **Am. Rev. Respir. Dis.**, 138:117-120, 1988.

- TORRES, A.; PUIG DE LA BELLACASA, P.; XAUBET, A.; GONZALEZ, R.; RODRIGUEZ-ROISIN, R.; JIMENEZ DE ANTA, M.T.; AGUSTI-VIDAL, A. - Diagnostic value of quantitative cultures of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheter in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia. **Am. Rev. Respir. Dis.**, 140:306-310, 1989.
- TORRES, A.; SERRA-BATLES, J.; ROS, E.; PIERA, C.; PUIG DE LA BELLACASA, J.; COBOS, A.; LOMENA, F.; RODRIGUEZ-ROISIN, R. - Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. **Ann. Intern. Med.**, 116:540-543, 1992.
- TUXEN, D.V.; CADE, J.F.; MCDONALD, M.I.; BUCHANAN, M.R.C.; CLARK, R.J.; PAIN, M.C.F. - *Herpes simplex* virus from the lower respiratory tract in adult respiratory distress syndrome. **Am. Rev. Respir. Dis.**, 416-9, 1982.
- TYSON, E.B. - Development of bronchoscope. **J. Med. Soc. N.J.**, 54:26-30, 1957.
- VALENTI, W.M.; TRUDELL, R.G.; BENTLEY, D.W. - Factors predisposing to oropharyngeal colonization with Gram-negative bacilli in the aged. **N. Engl. J. Med.**, 289:1108-1111, 1978.
- VALLÉS, J.; ARTIGAS, A.; RELLO, J.; BONSONS, N.; FONTANALS, D.; BLANCH, L.; FERNÁNDEZ, R.; BAIGORRI, F.; MESTRE, J. - Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. **Ann. Intern. Med.**, 122:179-186, 1995.
- VILLERS, D.; DERIENNIC, M.; RAFFI, N.; GERMAUD, P.; BARON, D.; NICOLAS, F.; COURTIEU, A.L. - Reliability of the bronchoscopy protected catheter brush in intubated patients. **Chest**, 88:527-530, 1985.
- WATANABE, S.; SAWAI, S.; HANAWA, T.; MATSUI, T.; CHIBA, W.; MATSUBARA, Y.; HATAKENAKA, R.; IKEDA, S. - Clinical experience with electronic video endoscopy in tracheobronchial diseases. **J. Bronchol.**, 4: 48-51, 1997.

- WARR, G.A.; MARTIN, R.R.; SHARP, P.M.; ROSSEN, R.D. - Normal human bronchial immunoglobulin and proteins: effects of cigarette smoking. **Am. Rev.Respir. Dis.**, **116**:25-30, 1977.
- WEINSTEIN, R.A. - Epidemiology and control of nosocomial infections in adults intensive care unit. **Am. J. Med.**, **91**(3B):179S-184S, 1991.
- WEINSTEIN, R.D.; NATHAN, C.; GRUENSFELDER, R. - Endemic aminoglycoside resistance in Gram-negative bacilli: epidemiology and mechanisms. **J. Infect. Dis.**, **141**:338-345, 1980.
- WHEELER, P.W.; LANCASTER, D.; KAISER, A.B. - Bronchopulmonary cross - colonization and infection related to mycobacterial contamination of suction valves of bronchoscopes. **J. Infect. Dis.**, **159**:954-958, 1989.
- WIMBERLY, N.; BASS, J.B.Jr.; BOYD, B.W.; KIRKPATRICK, M.B.; SERIO, R.A.; POLLOCK, H.M. - Use of a bronchoscopy protected brush for the diagnosis of pulmonary infections. **Chest**, **81**:556-562, 1982.
- WIMBERLY, N.; FALING, L.J.; BARTLETT, J.G. - A fiberoptic bronchoscopy technique to obtain uncontaminated lower airway secretion for bacterial culture. **Am. Rev. Respir. Dis.**, **119**:337-343, 1979.
- WOODS, D.E.; STRAUS, D.C.; JOHANSON, W.G. Jr.; BASS, J.A. - Role of fibronectin in the prevention adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to buccal cells. **J. Infect. Dis.**, **143**:784-790, 1981a.
- WOODS, D.E.; STRAUS, D.C.; JOHANSON, W.G. Jr.; BASS, J.A. - Role of salivary protease activity in adherence of Gram-negative bacilli to mammalian buccal epithelial cells in vivo. **J. Clin. Invest.**, **68**:1435-1440, 1981b.
- WOODS, D.E.; STRAUS, D.C.; JOHANSON, W.G. Jr.; BERRY, V.K.; BASS, J.A. - Role of pili in adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to mammalian buccal epithelial cells. **Infect. Immun.**, **29**:1146-51, 1980.

- XAUBET, A.; TORRES, A.; MARCO, F.; PUIG DE LA BELLACASA, J.; FAUS, R.; AGUSTI-VIDAL, A. - Pulmonary infiltrates in immunocompromised patients. Diagnostic value of telescoping plugged catheter and bronchoalveolar lavage. **Chest**, **95**:130-135, 1989.
- XAVIER, R.G. - Tuberculose em portadores de HIV/AIDS: diagnóstico e acompanhamento ao lavado broncopulmonar e à autópsia. Porto Alegre, 1999. (Tese - Doutorado - Universidade Federal do Rio Grande do Sul).
- ZINNER, M.J.; ZUIDEMA, G.D.; SMITH, P.L.; MIGNOSA, M. - The prevention of upper gastrointestinal tract bleeding in patients in an intensive care unit. **Surg.Gynecol. Obstet.**, **153**:214-20, 1981.
- ZURAVLEFF, J.J.; YU, V.L.; SHONNARD, J.W.; BEST, M. - *Legionella pneumophila* contamination of a hospital humidifier: demonstration of aerosol transmission and subsequent subclinical infection in exposed guinea pigs. **Am. Rev. Respir. Dis.**, **128**:657-661, 1983.