

ALIPIO BARBOSA BALTHAZAR

***AVALIAÇÃO DOS ACHADOS NO EFLUENTE DO LAVADO
BRONCOALVEOLAR NOS PACIENTES COM SUSPEITA
CLÍNICA DE PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO
MECÂNICA***

Campinas

2000

**UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE**

ALIPIO BARBOSA BALTHAZAR

***AVALIAÇÃO DOS ACHADOS NO EFLUENTE DO LAVADO
BRONCOALVEOLAR NOS PACIENTES COM SUSPEITA
CLÍNICA DE PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO
MECÂNICA***

*Dissertação de mestrado apresentada ao Curso de
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas
da Universidade Estadual de Campinas, para
obtenção do título de Mestre em Clínica Médica na
área Clínica Médica.*

Orientador: Prof.^a Dra. Ilma Aparecida Paschoal

Campinas

2000

20013443



UNIDADE	30
N.º CHAMADA:	T/UNICAMP
	B 217a
V.	Ex.
TOMBO BC/	42216
PROC.	96-278100
C	☐
D	☒
PREÇO	R\$ 99,00
DATA	25/09/00
N.º CPD	

CM-00144777-5

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

B217a

Balthazar, Alipio Barbosa

Avaliação dos achados no efluente do lavado broncoalveolar nos pacientes com suspeita clínica de pneumonia associada à ventilação mecânica / Alipio Barbosa Balthazar. Campinas, SP : [s.n.], 2000.

Orientador : Ilma Aparecida Paschoal

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

I. Respiração artificial. 2. Unidade de tratamento intensivo. I. Ilma Aparecida Paschoal. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Banca Examinadora da Tese de Mestrado

Orientadora: Profa. Dra. Ilma Aparecida Paschoal

Membros:

1. Ilma Aparecida Paschoal
2. GMMP
3. João Carlos Couto

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

Data:

25/05/2000

DEDICATÓRIA

A Alba, Rafael e Letícia.

Aos meus pais.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Ilma Aparecida Paschoal, pela orientação desta tese.

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. 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.

Aos Profs. Drs. Silvio Moraes de Resende e Reynaldo Quagliato Júnior, pela amizade e pelo apoio e incentivo à realização desta tese.

À equipe de enfermagem da UTI, com sua paciência e competência já bastante conhecidas, que tanto nos ajudou na elaboração e realização dos procedimentos.

À equipe de fisioterapia, que se mostrou incansável, participativa, competente e fundamental para a boa qualidade dos procedimentos realizados. Agradecimento especial a Cristina, Evelyn, Luciana, Mônica e Rozana.

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

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

A todos os membros da UTL, 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.

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

A Alba, minha esposa, pelo companheirismo, paciência, incentivo e ajuda nesta dissertação, ao mesmo tempo em que desenvolvia seu trabalho.

A Rafael e Letícia, pela paciência e compreensão, e a esperança de que os momentos dedicados à tese possam ser recompensados em dobro.

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 por sua amizade.

	PÁG.
RESUMO.....	<i>i</i>
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Considerações gerais.....	2
1.2. Epidemiologia.....	3
1.3. Patogênese.....	4
1.4. Etiologia.....	6
1.5. Lavado broncoalveolar.....	8
1.5.1. Lavado broncoalveolar no diagnóstico de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM).....	9
2. OBJETIVOS.....	12
3. PACIENTES E MÉTODOS.....	14
3.1. Pacientes.....	15
3.1.1. Critérios de inclusão.....	15
3.1.2. Critérios de exclusão.....	15
3.2. Métodos.....	16
3.2.1. Procedimentos.....	16
3.2.1.1. Monitorização durante a broncofibroscopia (BFC).....	16
3.2.1.2. Técnica da broncofibroscopia e do lavado broncoalveolar....	17
3.2.2. Análise microbiológica e celular do fluido do lavado broncoalveolar.	18

4. RESULTADOS	20
4.1. Distribuição dos pacientes por idade e sexo	21
4.2. Aspectos clínicos e radiológicos	21
4.3. Resultados encontrados na cultura quantitativa do LBA	23
4.4. Bactérias encontradas no lavado broncoalveolar	23
4.5. Resultados encontrados na bacterioscopia do efluente do lavado broncoalveolar	25
4.6. Resultados encontrados na celularidade total (CT) do efluente do lavado broncoalveolar	26
4.7. Percentual de macrófagos alveolares (MA) encontrado no efluente do LBA	26
4.8. Percentual de neutrófilos (NE) encontrado no efluente do lavado broncoalveolar (LBA)	27
4.9. Frequência de febre, leucocitose e sua associação nos pacientes com e sem pneumonia	27
4.10. Complicações	28
5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	29
5.1. Considerações gerais	30
5.2. Características da população estudada	30
5.3. Cultura quantitativa do lavado broncoalveolar	31
5.4. Bactérias	33
5.5. Bacterioscopia	34
5.6. Estudo celular	34
5.6.1. Celularidade total	34

5.6.2. Macrófagos alveolares e neutrófilos.....	35
5.7. Febre, leucocitose e sua associação.....	36
5.8. Complicações.....	37
5.9. Considerações finais.....	38
6. CONCLUSÕES.....	41
7. SUMMARY.....	43
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45

LISTA DE ABREVIATURAS

A.	Acinetobacter
ATS	American Thoracic Society
BFC	Broncofibroscópio
BGN	Bacilo gram negativo
BNM	Bloqueador neuromuscular
cels/ml	Células por mililitros
CT	Celularidade total
E.	Escherichia
En.	Enterobacter
EP.	Escova protegida
EUA	Estados Unidos da América
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
FR	Frequência respiratória
H.	Haemophilus
IOT	Intubação orotraqueal
irpm	incursões respiratórias por minuto
LB	Lavado brônquico
LBA	Lavado broncoalveolar
l/min	Litros por minuto
M.	Moraxella
MA	Macrófago alveolar
ml	Mililitros

mm	Milímetros
mmHg	Milímetro de mercúrio
NE	Neutrófilo
NNIS	National Nosocomial Infection Surveillance
P.	Pseudomonas.
PAVM	Pneumonia associada à ventilação mecânica
PN	Pneumonia nosocomial
rpm	Rotações por minuto
SARA	Síndrome de angústia respiratória aguda
SpO ₂	Oximetria de pulso
S.	Staphylococcus
St.	Streptococcus
TAX	Temperatura axilar
TET	Tubo endotraqueal
TRAQ	Traqueóstomo
TRI	Trato respiratório inferior
ufc/ml	Unidade formadora de colônia por mililitros
UTI	Unidade de terapia intensiva
VC	Volume corrente
VM	Ventilação mecânica

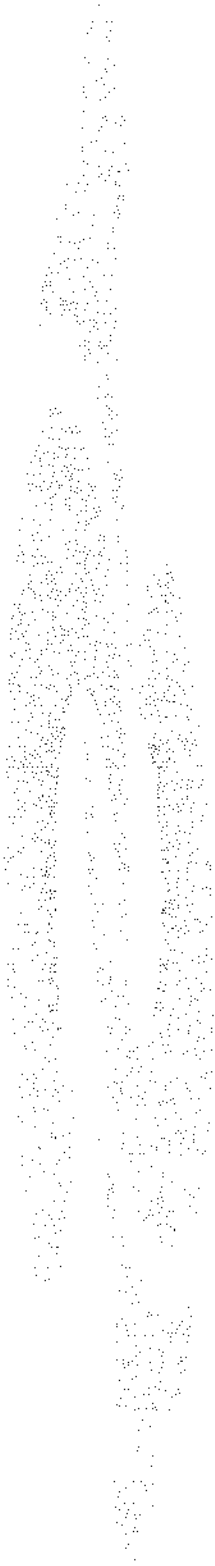
LISTA DE TABELAS

	PÁG.
Tabela 1: Distribuição etária dos pacientes estudados.....	21
Tabela 2: Distribuição dos pacientes estudados segundo o sexo.....	22
Tabela 3: Distribuição dos pacientes estudados segundo a doença de base que levou à ventilação mecânica (VM).....	22
Tabela 4: Distribuição dos pacientes estudados segundo os achados do radiograma de tórax.....	22
Tabela 5: Distribuição dos pacientes estudados segundo os resultados da cultura quantitativa do lavado broncoalveolar (LBA).....	23
Tabela 6: Bactérias cultivadas do efluente do LBA no subgrupo de pacientes com pneumonia (LBA com cultura quantitativa maior ou igual a 10^4 ufc/ml).....	24
Tabela 7: Resultados encontrados da bacterioscopia do efluente do LBA.....	25
Tabela 8: Resultados encontrados na CT encontrada do efluente do LBA, demonstrando sua frequência média em relação a um ponto de corte de 400.000 células, nos pacientes com ou sem PAVM.....	26
Tabela 9: Percentagem de MA encontrado no efluente do LBA, demonstrando sua frequência média em relação a um ponto de corte de 30%, nos pacientes com e sem PAVM.....	26
Tabela 10: Percentual de NE encontrado no efluente do LBA, demonstrando sua frequência média em relação a um ponto de corte de 50%, nos pacientes com e sem PAVM.....	27

Tabela 11: Frequência de febre, leucocitose e sua associação nos pacientes com e sem PAVM.....	27
Tabela 12: Frequência da PAVM em alguns importantes estudos da literatura.....	32

LISTA DE QUADROS

	PÁG.
Quadro 1: Rendimento das culturas quantitativas do fluido do LBA em pneumonias bacterianas.....	11
Quadro 2: Associações das bactérias encontradas na cultura quantitativa do LBA nos pacientes com pneumonia polimicrobiana.....	25



RESUMO

O presente estudo teve por objetivos, avaliar a frequência da PAVM com base nos resultados da cultura quantitativa do efluente do LBA, sensibilidade e especificidade da bacterioscopia, como também, o estudo celular, isto é, a porcentagem de macrófagos alveolares e neutrófilos e a celularidade total nestes pacientes. Assim, 123 pacientes sob ventilação mecânica por pelo menos 48 horas com infiltrado pulmonar associado a secreção traqueal purulenta foram submetidos a broncofibroscopia e realização do LBA.

A pneumonia esteve presente (cultura quantitativa maior ou igual a 10^4 ufc/ml) em 51,2% (63) dos casos e ausente em 48,7% (60). A bacterioscopia foi positiva em 51/63 casos (80,9% de sensibilidade) e negativa em 56/60 (93,3% de especificidade). O estudo celular demonstrou uma celularidade total mais elevado nos pacientes com PAVM, 924.200 contra 292.044, sendo que 71,4% dos casos com PAVM tiveram mais de 400.000 células contra apenas 11,6% nos pacientes sem pneumonia. A presença de NE foi mais expressiva nos pacientes com PAVM (59% contra 33,8%). Quando utilizado um ponto de corte em 50%, 90,4% dos pacientes com pneumonia (57/63) estavam acima desse valor, enquanto que 75% dos pacientes sem pneumonia (45/60) estavam abaixo. A porcentagem de MA foi maior nos pacientes sem pneumonia. Utilizando um ponto de corte de 30%, 86,6% dos pacientes sem pneumonia estiveram acima desse valor enquanto 71,4% dos pacientes com PAVM estavam abaixo desse valor. As bactérias mais frequentemente encontradas foram o *S. aureus*, *A. baumannii* e *P. aeruginosa*, sendo que 14,2% (9/63) das pneumonias foram polimicrobianas.

Com base em nossos achados, pudemos concluir que: 1. a frequência da PAVM em nosso estudo foi de 51,2%; 2. Os germes mais frequentemente encontrados foram os bacilos gram-negativos ao lado do *S. aureus*; 3. Um número de NE acima de 50% ou uma bacterioscopia negativa no efluente do LBA podem ser utilizados como marcadores para presença e ausência de pneumonia respectivamente.

1. INTRODUÇÃO

1.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

A pneumonia nosocomial (PN) é uma pneumonia que ocorre 48 horas após a admissão hospitalar e que exclui qualquer infecção incubada no momento da admissão. É atualmente a segunda causa mais comum de infecção nosocomial nos EUA e a primeira em morbidade e mortalidade (CRAVEN, STEGER, BARBER, 1991; CRAVEN & DRIKS, 1987; GROSS & VAN ANTWERPEN, 1981; GROSS *et al.*, 1980; FAGON *et al.*, 1989; CAMPBELL *et al.*, 1995; TABLAN *et al.*, 1997). Embora os pacientes que recebem VM não representem a porção maior dos pacientes com pneumonia nosocomial, eles são os de os 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 recebendo VM por pelo menos 48 horas (PINGLETON, FAGON, LEEPER, 1992; STERLING *et al.*, 1996).

A taxa de mortalidade da PAVM, que varia entre 33% e 71% (CRAVEN *et al.*, 1986; TORRES, AZNAR, GATELL, 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, 1993b; RELLO *et al.*, 1993; CELIS *et al.*, 1988; STERLING *et al.*, 1996).

O diagnóstico preciso das PAVM é um grande desafio, devido à 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 têm sérias doenças de base, colonização aumentada da orofaringe e numerosas razões para ter febre e leucocitose (JOHANSON *et al.*, 1972; ATHERTON & WHITE, 1978; FAGON *et al.*, 1989). Escarro purulento pode seguir-se à intubação orotraqueal (IOT) e ao vazamento de secreções em torno do tubo endotraqueal (TET). Alterações vistas no radiograma de tórax podem ser causadas por edema pulmonar, infarto pulmonar, atelectasia ou síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), entre outros.

Assim, esta multiplicidade de possibilidades diagnósticas torna os critérios clínicos inadequados para confirmar pneumonia em pacientes ventilados mecanicamente (MEDURI & JOHANSON, 1992b).

Entre os anos de 1992 e 1997, 123 pacientes foram submetidos à BFC e ao LBA, por suspeita clínica de PAVM. Os achados da celularidade e cultura quantitativa serão discutidos posteriormente.

1.2. EPIDEMIOLOGIA

Por não ser uma doença de notificação compulsória, estima-se que a PN ocorra entre cinco a dez casos por 1.000 internações hospitalares, com uma incidência aumentada em seis a vinte vezes nos pacientes sob ventilação mecânica (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).

As PN, 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 nosocomial mais comum, após as do trato urinário (HORAN *et al.*, 1986; EMORI & GAYNES, 1993; TABLAN *et al.*, 1997). Em 1984, a incidência global de infecção do trato respiratório inferior foi de seis casos por 1.000 pacientes, na ocasião da alta hospitalar (HORAN *et al.*, 1986).

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 & ROUP, 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 nosocomial tem sido associada a altas taxas de mortalidade, e parece que pacientes com pneumonia nosocomial, internados em terapia intensiva, têm taxas de mortalidade duas vezes maiores, quando comparados aos pacientes sem pneumonia (CRAVEN & STEGER, 1996).

A distribuição dos agentes etiológicos que causam PN difere 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 freqüentemente 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).

No estudo do NNIS (1986-1989), as bactérias foram responsáveis por pelo menos 73% e os fungos, por 4% dos isolados de aspirado traqueal e escarro obtidos de pacientes com pneumonia. Nenhum vírus foi detectado e somente poucas bactérias anaeróbias foram encontradas 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).

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

1.3. PATOGÊNESE

Os patógenos podem alcançar o trato respiratório inferior (TRI) por diversos caminhos, incluindo microaspiração de secreções colonizadas da orofaringe, aspiração de conteúdo esôfagogástrico, 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 por pessoal de unidade de terapia intensiva (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).

Alguns fatores de risco podem contribuir para o desenvolvimento de pneumonia. Esses fatores podem estar relacionados:

ao paciente, como idade avançada (> 70 anos), doença preexistente e hospitalização prolongada (CAMPBELL *et al.*, 1995; MCEACHERN & CAMPBELL *et al.*, 1998).

ao controle da infecção: germes como os *Staphylococcus aureus* e os BGN são ubíquos (WEINSTEIN, NATHAN, GRUENFELDER, 1980; MAKI, 1979; TABLAN *et al.*, 1997). Assim práticas de controle de infecção pouco efetivas podem levar a transmissão destes patógenos pelas mãos de enfermeiros, médicos, fisioterapeutas, entre outros, que estão contaminados ou transitoriamente colonizados (LARSON *et al.*, 1981; GORMAN *et al.*, 1993; TABLAN *et al.*, 1997). Durante procedimentos de rotina, por exemplo, , como aspiração traqueal ou manipulação dos circuitos do respirador, a contaminação pode ocorrer (GORMAN *et al.*, 1993; CADWALLADER & BRADLEY & AYLIFFE, 1990; TABLAN *et al.*, 1997).

aos procedimentos: numerosos procedimentos e terapias podem aumentar a exposição à inoculação de bactérias, como o uso de sedativos (facilita a aspiração), corticosteróides e agentes citotóxicos (por comprometer as funções vitais do hospedeiro), cirurgias muito prolongadas, principalmente toracoabdominais (alteração na função mucociliar e nas defesas celulares), presença do TET pode também alterar o “clearance” das vias aéreas inferiores, uso de antibióticos (seleção de cepas resistentes), bloqueadores

dos receptores de histamina (H-2) e alimentação enteral (aumentam a colonização gástrica por BGN), sondas nasogástricas (por comprometer a função do esfíncter esofágico inferior), entre outros (CRAVEN *et al.*, 1991, CELIS *et al.*, 1988; WEINSTEIN, 1991; DU MOLIN *et al.*, 1982; DRIKS *et al.*, 1987; CAMPBELL *et al.*, 1995).

1.4. ETIOLOGIA

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

As pneumonias bacterianas nosocomiais são geralmente polimicrobianas. Os patógenos bacterianos mais frequentemente associados à PN são os BGN. Entretanto, o *Staphylococcus aureus* (especialmente os meticilino-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 PN ser freqüentemente empírica, o consenso da American Thoracic Society (ATS, 1992) desenvolveu um protocolo para trata-la 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 com base numa variedade de fatores, como 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 determinarão o 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 (menos de 5 dias da admissão) ou de início tardio (após 5 dias de hospitalização) ? (SCHLEUPNER & COBB, 1992; PROD'HOM *et al.*, 1994; CAMPBELL *et al.*, 1995).

Certos microorganismos são comuns para todos os pacientes com PN. Estes microorganismos 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* meticilino-sensível e o *Streptococcus pneumoniae* (CAMPBELL *et al.*, 1995).

Nas formas de pneumonia leve à moderada, basicamente esses germes é que são encontrados. Quando fatores de risco estão presentes os microorganismos adicionais vão depender do fator de risco presente. Assim, diante de uma cirurgia abdominal recente ou de aspiração maciça, pensar em anaeróbios; pacientes em coma, considerar o *S. aureus*; *Legionella sp.*, em pacientes em uso de altas doses de corticosteróides, e *P. aeruginosa*, em pacientes com permanência prolongada em UTI ou uso prévio de antibióticos. Nos pacientes em que seja necessária a internação em UTI por desenvolver falência respiratória ou instabilidade hemodinâmica, devemos pensar em *P. aeruginosa*, *Acinetobacter sp.* ou *S. aureus* multirresistente, por tratar-se de uma pneumonia severa.

1.5. LAVADO BRONCOALVEOLAR

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 como importante instrumento no diagnóstico convencional de pneumonias bacterianas em pacientes sem imunossupressão (SANCHEZ 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 estudarem as células e substâncias presentes na superfície alveolar por meio da lavagem precede o aparecimento da 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 em que 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 broncofibroscópio por Ikeda e *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 fluido 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 (CRYSTAL, REYNOLDS, KALICA, 1986).

Até há poucos anos, o uso do LBA era limitado primariamente a duas áreas principais: no estudo de doenças intersticiais pulmonares e no diagnóstico de infecção por parasitas ou microorganismos oportunistas, em que a contaminação do fluido pela flora da orofaringe não representa um problema diagnóstico (REYNOLDS, 1987). Em pacientes severamente imunossuprimidos, com infiltrados pulmonares, o LBA é considerado o principal instrumento diagnóstico (STOVER, *et al.*, 1984). Para o diagnóstico de pneumonia bacteriana, entretanto, ele tem sido questionado, por acreditar-se que as amostras assim obtidas pelo LBA são invariavelmente contaminadas pelas bactérias da orofaringe, após sua passagem através do canal de trabalho do BFC (BARTLETT *et al.*, 1976).

A contaminação do fluido por microorganismos potencialmente patogênicos limita a utilização do LBA como instrumento diagnóstico para pneumonia bacteriana (SANCHEZ 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).

1.5.1. Lavado broncoalveolar no diagnóstico de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM)

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, aceitava-se que a EP era o melhor método para se obterem microorganismos em pacientes sob VM e para se diferenciar entre colonização do TRI e infecção pulmonar distal (WIMBERLY, FALING, BARTLETT, 1979; WIMBERLY *et al.*, 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 *et al.*, 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 *et al.*, 1989). O pequeno volume de secreção obtida usando-se a EP também contribui para estas taxas (HIGUCHI *et al.*, 1982; CHASTRE *et al.*, 1989^a). Além disso, poucos casos de pneumonia polimicrobiana são detectados (FAGON *et al.*, 1989). Finalmente, tem sido descritas complicações no uso da EP, tais como pneumotórax e hemorragia endobrônquica (SANCHES NIETO *et al.*, 1989). Em quatro estudos recentes, a eficácia do LBA *versus* a da EP foi comparada em animais (JOHANSON *et al.*, 1988) e em pacientes com VM (CHASTRE *et al.*, 1988, 1989b; TORRES *et al.*, 1989). Apesar dos bons resultados alcançados pelo LBA, 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 utilizados (SANCHEZ NIETO & CARRILLO ALCATRAZ, 1995).

Em um trabalho de JOHANSON *et al.* (1988), realizado em 35 macacos com VM prolongada, culturas de aspirado traqueal, fluido do LBA, amostras da EP e aspirados por agulha foram comparados com os achados histopatológicos de biópsia de pulmão. O LBA recuperou 74% de todas as espécies presentes no tecido pulmonar, comparadas com 41% obtidas 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, foi julgado como o mais eficiente dos três métodos empregados. Foi o mais sensível dos três métodos, embora suas especificidades tenham sido similares (JOHANSON *et al.*, 1988).

TORRES *et al.* (1989) também compararam o valor diagnóstico das culturas quantitativas, tanto da EP como do fluido 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 das usadas 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 fluido do LBA foi estabelecido em 10^4 ufc/ml. A correlação diagnóstica entre ambos os 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 1: Rendimento das culturas quantitativas do fluido do LBA em pneumonias bacterianas.

Referência	Ano	Nº de amostras	Sensibilidade	Especificidade
Kahn 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

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

2. OBJETIVOS

1. Avaliar a frequência das PAVM nos pacientes estudados, com base na cultura quantitativa do LBA como padrão-ouro para seu diagnóstico.
2. Identificar quais são as bactérias predominantes nas PAVM.
3. Avaliar a celularidade global do líquido efluente do LBA nos pacientes com e sem PAVM.
4. Avaliar a frequência de macrófagos alveolares (MA) no efluente do LBA, nos pacientes com e sem PAVM.
5. Avaliar a frequência dos neutrófilos (NE) no efluente do LBA, nos pacientes com e sem PAVM.
6. Avaliar se os resultados da bacterioscopia do efluente do LBA, nos pacientes com e sem PAVM podem ser utilizados como um marcador da presença ou ausência dessa infecção.

3. PACIENTES 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, para processar o material, os Serviços de Microbiologia e Líquidos Biológicos da Divisão de Patologia Clínica.

3.1. PACIENTES

Cento e vinte e três pacientes com suspeita de PAVM, com base na presença de opacidade ao radiograma de tórax e pela presença de secreção traqueal purulenta, foram submetidos à BFC e LBA, entre os anos de 1993 e 1997.

3.1.1. Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão para a investigação diagnóstica de PN com auxílio de 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, associada ou não a um dos seguintes commemorativos 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) (JOHANSON *et al.*, 1972; CRAVEN *et al.*, 1986; PINGLETON *et al.*, 1992).

3.1.2. Critérios de exclusão

Excluíram-se do estudo os pacientes com suspeita de imunossupressão ou que estivessem com instabilidade hemodinâmica severa (ou a apresentassem durante o procedimento), hipoxemia acentuada (queda da saturação da hemoglobina abaixo de 90% com FiO2 de 100%) e os que apresentaram uma cultura (ou bacterioscopia) positiva para outro germe que não bactéria.

3.2. MÉTODOS

3.2.1. Procedimentos

3.2.1.1. Monitorização durante a broncofibroscopia (BFC)

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 BFC.

Realizaram-se, em todos os pacientes, 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 utilizados porém, em alguns casos, 2 ml de lidocaína a 1%, no segmento brônquico a ser lavado (RANKIN,1989; KIRKPATRIK & BASS,1989).

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

3.2.1.2. Técnica da broncofibroscopia e do lavado broncoalveolar

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

Para minimizar o vazamento de ar durante o procedimento, foram utilizados adaptadores para o tubo endotraqueal (TET) ou para o traqueóstomo (TRAQ).

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

O broncofibroscópio foi introduzido através do adaptador, passando pelo TOT (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 a 0,9%. Aliquotas de 20 ml foram infundidas separadamente. O efluente dos primeiros 40 ml foi coletado separadamente e denominado “alíquota brônquica”, por ser um material com maior probabilidade de contaminação. O efluente das aliquotas subsequentes, denominadas “alíquotas alveolares”, foi coletado separadamente. O volume total infundido foi de 200 ml.

Para o transporte, utilizaram-se 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 análise citológica e microbiológica e pesquisa de células neoplásicas. O volume mínimo aceitável para a análise 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.

3.2.2. Análise microbiológica e celular do fluido do lavado broncoalveolar

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: para a realização da bacterioscopia para germes comuns, feita pela coloração do Gram; 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 PINGLETON *et al.* (1992), assim descrito: o material que chegou ao laboratório foi imediatamente colocado no vórtex, sem refrigeração prévia, por 30 a 60 segundos. Foi pipetado do fluido do LBA 0,1 ml e 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, a 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 a 0,9% e outro 0,1 ml foi finalmente colocado 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 PINGLETON *et al.* (1992), descritas a seguir.

Todo material proveniente das alíquotas alveolares foi transferido para um único recipiente de polipropileno e homogeneizado. A partir desse material, realizou-se a contagem 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). A contagem diferencial de células foi realizada 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-Grunwaldt, 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 por outros materiais (orofaringe e/ou brônquico), sendo que a amostra era automaticamente excluída do estudo sempre que estas estivessem presentes em porcentagem superior a 2%.

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

4. RESULTADOS

4.1. DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES POR IDADE E SEXO

A idade dos 123 pacientes estudados variou de 15 a 79 anos, com média de 39,2 anos. A distribuição da idade por faixa etária foi: 19 pacientes até os 20 anos (15,4%); 32 entre 21 e 30 anos (26%); 23 entre 31 e 40 anos (18,6%); 15 entre 41 e 50 (12,1%); 14 entre 51 e 60 (11,3%) e 20 acima de 60 (16,2%) (Tabela 1). Houve uma predominância do sexo masculino: 84 homens (68,2%) contra 39 mulheres (31,7%) (Tabela 2).

4.2. ASPECTOS CLÍNICOS E RADIOLÓGICOS

Em relação ao diagnóstico da doença de base que causou a insuficiência respiratória aguda ou a necessidade de ventilação mecânica, identificaram-se 57 pacientes com doenças clínicas (46,3%), 28 com doenças cirúrgicas (22,7%) e 38 traumatizados (30,8%) (Tabela 3).

Os achados radiológicos foram assim divididos: 19 pacientes com opacidade heterogênea localizada (15,4%), 43 com opacidade homogênea localizada (34,9%) e 61 com opacidade heterogênea difusa (49,5%) (Tabela 4).

Tabela 1: Distribuição etária dos pacientes estudados

Variação da idade	15 a 79 média de 39,2
Até 20 ano	19
Entre 21 e 30 anos	32
Entre 31 e 40 anos	23
Entre 41 e 50 anos	15
Entre 51 e 60 anos	14
Acima de 60 anos	20

Tabela 2: Distribuição dos pacientes estudados segundo o sexo

Masculino	84 (68,2%)
Feminino	39 (31,7%)
Total	123 (100%)

Tabela 3: Distribuição dos pacientes estudados segundo a doença de base que levou à ventilação mecânica (VM)

Doença Clínica	57 (46,3%)
Doença Cirúrgica	28 (22,7%)
Traumatizados	38 (30,8%)
Total	123 (100%)

Tabela 4: Distribuição dos pacientes estudados segundo os achados do radiograma de tórax

Opacidade heterogênea localizada	19 (15,4%)
Opacidade homogênea localizada	43 (34,9%)
Opacidade heterogênea difusa	61 (49,5)
Total	123 (100%)

4.3. RESULTADOS ENCONTRADOS NA CULTURA QUANTITATIVA DO LBA

A PAVM esteve presente em 63 pacientes, isto é, 51,2% das culturas quantitativas foram maior ou igual a 10^4 ufc/ml (Tabela 5).

Tabela 5: Distribuição dos pacientes estudados segundo os resultados da cultura quantitativa do lavado broncoalveolar (LBA)

LBA positivo	63 (51,2%)
LBA negativo	60 (48,7%)
Total	123 (100%)

4.4. BACTÉRIAS ENCONTRADAS NO LAVADO BRONCOALVEOLAR

A tabela 6 mostra os germes encontrados e suas freqüências relativas ao LBA. O quadro 2 mostra a lista dos 63 pacientes que tiveram o LBA positivo, com suas respectivas bactérias. O germe mais freqüentemente encontrado foi o *Staphylococcus aureus*, em 26,9% (17/63), seguido pelo *Acinetobacter baumannii*, em 23,8% (15/63).

Tabela 6: Bactérias cultivadas do efluente do LBA no subgrupo de pacientes com pneumonia (LBA com cultura quantitativa maior ou igual a 10^4 ufc/ml).

	LBA
<i>Staphylococcus aureus</i>	7
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	6
<i>Haemophilus influenzae</i>	4
<i>Streptococcus viridans</i>	4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3
<i>Enterobacter aerogenes</i>	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3
<i>Proteus mirabilis</i>	1
<i>Streptococcus piógenes</i>	1
<i>Stenotrophomona malthophila</i>	1
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1
<i>Moraxella catharrallis</i>	1
<i>Streptococcus liquefaciens</i>	1
<i>Streptococcus epidermides</i>	1
<i>Moraxella lacernata</i>	1
Total	74

Quadro 2: Associações das bactérias encontradas na cultura quantitativa do LBA nos pacientes com pneumonia polimicrobiana

1. <i>P. aeruginosa</i> + <i>M. lacernata</i>
2. <i>En. cloacae</i> + <i>A. baumanii</i>
3. <i>H. influenzae</i> + <i>S. aureus</i> + <i>St. pyogenes</i> + <i>St. Viridans</i>
4. <i>Moraxella catharrallis</i> + <i>A. baumanii</i>
5. <i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>
6. <i>A. baumanii</i> + <i>S. aureus</i> (2 casos)
7. <i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i> (2 casos)

4.5. RESULTADOS ENCONTRADOS NA BACTERIOSCOPIA DO EFLUENTE DO LAVADO BRONCOALVEOLAR

A bacterioscopia do efluente do LBA nos pacientes com PAVM foi positiva em 51/63 (80,9%) e negativa em 12/63 pacientes (19%) (Tabela 7). Nos pacientes sem PAVM, foi negativa em 56/60 (93,3%) e positiva em 4/60 (6,6%).

Tabela 7: Resultados encontrados da bacterioscopia do efluente do LBA

PAVM	Positiva 51/63
	80,9%
Sem PAVM	Negativa 56/60
	93,3%

4.6. RESULTADOS ENCONTRADOS NA CELULARIDADE TOTAL (CT) DO EFLUENTE DO LAVADO BRONCOALVEOLAR

Tabela 8: Resultados encontrados na CT encontrada do efluente do LBA, demonstrando sua frequência média em relação a um ponto de corte de 400.000 células, nos pacientes com e sem PAVM

	Média CT	Mais de 400.000	Menos de 400.000
PAVM	924.200	45/63 (71,4%)	18/63 (28,5%)
Sem PAVM	292.044	7/60 (11,6%)	53/60 (88,3%)

4.7. PERCENTUAL DE MACRÓFAGOS ALVEOLARES (MA) ENCONTRADO NO EFLUENTE DO LBA

A média encontrada de MA foi de 28% nos pacientes com pneumonia, variando entre 2 e 92%. Nos pacientes sem pneumonia a média encontrada foi de 56,1%, variando entre 2 e 97% (Tabela 9).

Tabela 9: Percentagem de MA encontrado no efluente do LBA, demonstrando sua frequência média em relação a um ponto de corte de 30%, nos pacientes com e sem PAVM.

	Média de MA	> 30%	< 30%
PAVM	28%	18/63 (28,5%)	45/63 (71,4%)
Sem PAVM	56,1%	52/60 (86,6%)	8/60 (13,3%)

4.8. PERCENTUAL DE NEUTRÓFILOS (NE) ENCONTRADO NO EFLUENTE DO LAVADO BRONCOALVEOLAR (LBA)

A contagem média dos NE nos pacientes com PAVM foi de 59%, variando entre 5 e 98%. A média nos pacientes sem pneumonia foi de 33,8%, variando entre 2 e 97%.

Tabela 10: Percentual de NE encontrado no efluente do LBA, demonstrando sua frequência média em relação a um ponto de corte de 50%, nos pacientes com e sem PAVM

	Média de NE	> 50%	< 50%
PAVM	59% (5 – 98%)	57/63 (90,4%)	6/63 (9,5%)
Sem PAVM	33,8% (2 – 97)	15/60 (25%)	45/60 (75%)

4.9. FREQUÊNCIA DE FEBRE, LEUCOCITOSE E SUA ASSOCIAÇÃO NOS PACIENTES COM E SEM PNEUMONIA

Tabela 11: Frequência de febre, leucocitose e sua associação nos pacientes com e sem PAVM

	PAVM	Sem PAVM
Leucocitose	37/63 (58,7%)	41/60 (68,3%)
Febre	39/63 (61,9%)	37/60 (61,6%)
Associação	35/63 (55,5%)	34/60 (56,6%)

4.10. COMPLICAÇÕES

As complicações da BFC e do LBA estiveram presentes em 4,2% dos pacientes estudados, sendo, porém, todas autolimitadas, não necessitando em nenhum paciente a suspensão do procedimento. As complicações mais comuns foram: hemorragia, hipoxemia, hipotensão, arritmia cardíaca e desconexão do circuito do respirador.

5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

5.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

A PAVM é um processo polimicrobiano e dinâmico, com distribuição heterogênea das lesões, demonstrando graus diferentes de evolução histopatológica, predominantes nas zonas dependentes do pulmão. Pode haver uma dissociação entre os achados histopatológicos e microbiológicos, principalmente nos pacientes em uso de antimicrobianos (TORRES *et al.*, 1999).

O uso da broncofibroscopia para avaliação das PAVM tem se disseminado, em parte, devido à incompetência dos critérios clínicos em reconhecer a presença ou ausência desse diagnóstico (ANDREWS *et al.*, 1981; FAGON *et al.*, 1988; PUGIN *et al.*, 1991; TORRES *et al.*, 1994). Técnicas não broncoscópicas têm também sido desenvolvidas, como a cultura quantitativa do aspirado traqueal, uso de cateteres para realização do lavado broncoalveolar não endoscópico e escova protegida não endoscópica, entre outras. Muita controvérsia existe na literatura sobre o método ideal para o diagnóstico das PAVM. Alguns autores têm questionado inclusive a biópsia de pulmão, como padrão-ouro, devido aos resultados conflitantes entre a cultura e a avaliação histopatológica encontrados nos pacientes que estavam previamente em uso de antimicrobianos (KIRTLAND *et al.*, 1997).

Em nosso estudo procuramos analisar os achados do LBA nos pacientes com suspeita clínica de pneumonia, definida por uma opacidade pulmonar nova ou persistente, associada à secreção traqueal purulenta, com atenção especial para a frequência da PAVM, baseado nos resultados da cultura quantitativa (positiva quando maior ou igual a 10^4 ufc/ml no efluente do LBA), estudo celular e bacterioscopia.

5.2. CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Por tratar-se de uma UTI geral, as causas da insuficiência respiratória que levou à necessidade de ventilação mecânica (VM) foram bem distribuídas: doença clínica em 46,3% (57 pacientes), doença cirúrgica em 22,7% (28 pacientes) e vítimas de trauma, 30,8% (38 pacientes). A idade média foi de 39,2 anos, com uma distribuição bem homogênea entre as diferentes faixas etárias. Houve um predomínio do sexo masculino (68,2%).

Existem hoje muitos estudos que utilizaram o LBA como recurso diagnóstico nos pacientes com suspeita clínica de PAVM. A grande maioria é realizada em UTI geral, e não mostraram diferenças importantes em relação ao sexo, idade ou às patologias que levaram à insuficiência respiratória. A maioria porém diferencia-se na metodologia utilizada para o diagnóstico e o método utilizado (FAGON *et al.*, 1989; TORRES *et al.*, 1990; ROUBY *et al.*, 1992; TORRES *et al.*, 1994, MARQUETTE *et al.*, 1995; BONTEN *et al.*, 1997; SANCHEZ NIETO *et al.*, 1998; HEYLAND *et al.*, 1999).

5.3. CULTURA QUANTITATIVA DO LAVADO BRONCOALVEOLAR

Baseando-se nos resultados da cultura quantitativa do efluente do LBA, a pneumonia esteve presente (cultura maior ou igual a 10^4 ufc/ml) em 63 pacientes (51,2%) e ausente em 60 (48,7%) (Tabela 12). Nossos resultados estão de acordo com muitos resultados encontrados na literatura, mostrando que muitos dos pacientes com suspeita clínica de PAVM não têm esse diagnóstico confirmado por métodos invasivos. Na tabela 12 mostramos a comparação de nossos resultados com alguns estudos importantes encontrados na literatura, em relação à frequência de PAVM.

Tabela 12: Frequência da PAVM em alguns importantes estudos da literatura

Autor	Nº de casos	Frequência de PAVM	Procedimento diagnóstico usado
Chastre <i>et al.</i> , 1984	26	6 (23%)	Biópsia
Chastre <i>et al.</i> , 1988	21	5 (23,8%)	LBA + PSB
Fagon <i>et al.</i> , 1989	162	52 (32%)	PSB
Torres <i>et al.</i> , 1990	322	78 (24%)	Clínico
Pugin <i>et al.</i> , 1991	40	15 (37,5%)	Clínico
Rouby <i>et al.</i> , 1992	83	43 (51,8%)	Biópsia
Fagon <i>et al.</i> , 1993a	84	27 (32,1%)	PSB ou aspirado traqueal
Aubas <i>et al.</i> , 1994	80	28 (35%)	LBA
Torres <i>et al.</i> , 1994	30	18 (60%)	Biópsia
Marquette <i>et al.</i> , 1995	28	19 (67,8%)	Biópsia
Kirtland <i>et al.</i> , 1997	39	14 (35,8 %)	Biópsia
Jourdain <i>et al.</i> , 1997	141	57 (40,4%)	PSB ou LBA
Gerbeaux <i>et al.</i> , 1998	44	11 (33,3%)	LBA

Com a observação e análise dos resultados encontrados podemos concluir que existe uma grande variação na frequência das PAVM entre os diversos estudos publicados na literatura, o que, em parte, poderia ser explicado por diferentes critérios utilizados para o diagnóstico da pneumonia (clínico, cultura de aspirado traqueal, EP, LBA ou mesmo biópsia de pulmão). É importante ressaltar que mesmo entre os pacientes que realizaram biópsia de pulmão os critérios variam bastante. Alguns utilizaram vários fragmentos de pulmão, outros apenas um, para cultura. O exame anatomopatológico também mostrou grande variação nos

critérios, dificultado assim a comparação desses resultados. Apesar de todas essas diferenças, podemos concluir que a frequência das PAVM é bem menor do que a sugerida pelos critérios clínicos e, assim, muitos pacientes acabam recebendo antibioticoterapia desnecessariamente, expondo-se a efeitos colaterais desnecessários.

5.4. BACTÉRIAS

Os germes mais freqüentemente encontrados na cultura quantitativa do efluente do LBA foram o *Staphylococcus aureus* e os bacilos gram-negativos, principalmente o *A. baumannii* e a *P. aeruginosa*. Muitos estudos publicados na literatura já demonstraram a alta incidência, nas PAVM dos *Staphylococcus aureus*, principalmente os meticilino-resistentes (FAGON *et al.*, 1989; CHASTRE *et al.*, 1988; RELLO *et al.*, 1991; RODRIGUEZ DE CASTRO *et al.*, 1991; ESPERSEN & GABRIELSEN, 1981 e INGLIS *et al.*, 1993) e os bacilos gram-negativos (HORAN *et al.*, 1986; SCHABERG *et al.*, 1991; BARTLETT *et al.*, 1986; FAGON *et al.*, 1989; TORRES *et al.*, 1990; CHASTRE *et al.*, 1984; JIMENEZ *et al.*, 1989; PUGIN *et al.*, 1991 e TORRES *et al.*, 1988).

É importante enfatizar a presença do *Streptococcus sp.* (4 casos de *S. viridans*, 3 casos de *S. pneumoniae* e um caso de *S. pyogenes*) entre os germes causadores de pneumonias associadas à ventilação mecânica em nosso estudo. Esses dados foram também encontrados por FAGON *et al.* (1989) e CHASTRE *et al.* (1988). MEDURI & CHASTRE (1992a) já haviam relatado a importância crescente dessas bactérias entre os isolados de pacientes com PAVM. Alguns estudos tem demonstrado um aumento no isolamento do *Haemophilus influenza*, principalmente entre os pacientes recentemente intubados (entre 48 a 96 horas) (SCHABERG *et al.*, 1991; BARTLETT *et al.*, 1986; PUGIN *et al.*, 1991; RODRIGUEZ DE CASTRO *et al.*, 1991 e REUSSER *et al.*, 1989). Em nosso estudo, tivemos 4 casos (5,4%) em que o *H. influenza* foi o responsável.

A PAVM foi polimicrobiana em 9 casos (14,2%). Os germes mais freqüentemente encontrados nessas associações foram o *A. baumannii* e *S. aureus*. Muitos estudos da literatura já descreveram a característica polimicrobiana das PAVM (BARTLETT *et al.*, 1986; CHASTRE *et al.*, 1988, CHASTRE *et al.*, 1984; JIMENEZ *et al.*, 1989; PUGIN *et al.*, 1991; RODRIGUEZ DE CASTRO *et al.*, 1991; FAGON *et al.*, 1993a;

HIGUCHI *et al.*, 1982; BRYAN & REYNOLDS, 1984). Algumas frequências encontradas foram: em BARTLETT *et al.* (1986), 54%, em FAGON *et al.* (1989), 40% e em TORRES *et al.* (1990), 13%.

5.5. BACTERIOSCOPIA

A bacterioscopia teve uma boa correlação nos pacientes sem pneumonia, isto é, com cultura do LBA negativa (foi negativa em 56/60 pacientes sem pneumonia). Esse dado é importante nos pacientes de terapia intensiva, pois, em nossa experiência, uma bacterioscopia negativa praticamente exclui o diagnóstico de PAVM e, assim, o antibiótico não deveria ser utilizado ou, pelo menos, até que os resultados da cultura quantitativa do LBA fossem conhecidos. Nos pacientes com pneumonia, a bacterioscopia foi positiva em 80,9% (51/63) e, nesses casos, pôde-se orientar a terapêutica inicial, enquanto se aguardavam os resultados da cultura. Muitos autores têm avaliado a possibilidade de a bacterioscopia ser utilizada como orientação inicial da terapêutica: PAPA ZIAN *et al.* (1997) encontraram uma especificidade de 100% e MARQUETTE *et al.* (1995), de 87,5% (bacterioscopia negativa em sete dos oito casos com cultura de tecido também negativa).

5.6. ESTUDO CELULAR

5.6.1. Celularidade total

O estudo celular do efluente do LBA demonstrou um predomínio importante de células nos pacientes com pneumonia (924.200 contra 292.044). Quando analisamos o comportamento da celularidade em função de um ponto de corte de 400.000 células, nos pacientes com PAVM, constatamos que 71,4% (45/63) tiveram uma celularidade acima desse valor, porém, nos pacientes sem pneumonia, 93,3% (56/60) tiveram menos de 400.000 células no efluente do LBA.

Outros autores têm também procurado marcadores para as PAVM e, no estudo de MARQUETTE *et al.* (1995), existiu uma tendência a um maior número de células no fluido do LBA no grupo de pacientes com pneumonia; entretanto, devido à grande variação nos valores observados, eles concluíram que essas diferenças não foram estatisticamente significativas.

Assim, a despeito de nossos resultados sugerirem que um número de células abaixo de 400.000, no efluente do LBA, pode ser indicativo da ausência de PAVM, outros estudos são necessários para reforçar nossos achados, principalmente utilizando a biópsia de pulmão como controle.

5.6.2. Macrófagos alveolares e neutrófilos

Dois outros marcadores por nós avaliados foram o número de neutrófilos e o de macrófagos alveolares no efluente do LBA. Houve um predomínio dos MA nos pacientes sem PAVM, média de 56,1% contra 28% nos pacientes com PAVM. Quando avaliamos um ponto de corte (30%) para diferenciar pacientes com e sem pneumonia, observamos que apenas 71,4% dos pacientes com pneumonia tiveram menos de 30% de MA e que 86,6% dos pacientes sem pneumonia tiveram mais de 30% de MA no efluente do LBA.

MARQUETTE *et al.* (1995) encontraram, nos pacientes com pneumonia comprovada, uma média de MA de 15,8%. Quando utilizaram 30% como ponto de corte, 84,2% dos pacientes (16/19) ficaram abaixo desse valor. No grupo de pacientes sem pneumonia, a média de MA foi de 39,2%, porém, quando avaliados pelo mesmo ponto de corte, apenas 42,8% dos pacientes (3/7) tiveram mais de 30% de MA no fluido do LBA.

Esses resultados por nós encontrados, associados aos de MARQUETTE *et al.* (1995), fazem dos MA marcadores não confiáveis para o diagnóstico das PAVM e, assim, não deveriam ser utilizados.

A média de NE no efluente do LBA nos pacientes com pneumonia foi de 59%, contra 33,8% nos pacientes sem pneumonia. Usando-se um ponto de corte de 50%, 57/63 pacientes com pneumonia (90,4%) tiveram mais de 50% de NE no fluido do LBA, enquanto nos pacientes sem pneumonia essa correlação não foi muito boa, porque apenas 45/60 (75%) pacientes tiveram menos de 50% de NE.

Quando comparados a outros estudos, nossos resultados não foram reproduzidos. Em estudo de MARQUETTE *et al.* (1995) apesar de a porcentagem de NE no efluente do LBA ter sido significativamente mais alta nos pacientes com pneumonia (77% contra 50% nos pacientes sem PAVM), a grande variação dos resultados nos dois grupos não teve valor como um marcador para a presença ou ausência de pneumonia. No estudo de KIRTLAND *et al.* (1997) também foi encontrada uma porcentagem de neutrófilos, no fluido do LBA de pacientes com pneumonia, mais elevada que no grupo sem pneumonia. Seu achado mais expressivo, porém, foi o de constatar que a presença de menos de 50% de neutrófilos, no fluido do LBA, foi altamente específica (100%) para a ausência de pneumonia. Eles concluíram que a presença de menos de 50% de neutrófilos, no fluido do LBA de pacientes com suspeita clínica de pneumonia, exclui esse diagnóstico e que, portanto, não deveriam ser tratados.

Assim, apesar de nossos resultados sugerirem que a presença de mais de 50% de NE no fluido do LBA indica a presença de pneumonia, a grande variação nos resultados encontrados nos estudos de KIRTLAND *et al.* (1997) e MARQUETTE *et al.* (1995) dificultam uma avaliação mais definitiva sobre o verdadeiro papel dos NE no efluente do LBA de pacientes com suspeita clínica de PAVM. Assim, são necessários outros estudos para poder-se definir mais claramente esse papel.

5.7. FEBRE, LEUCOCITOSE E SUA ASSOCIAÇÃO

A presença de febre, a leucocitose ou mesmo sua associação não foram marcadores fidedignos da presença ou ausência de PAVM. Como vimos em nosso estudo, a presença de leucocitose e sua associação com febre chegaram a ser mais frequentes nos

pacientes sem pneumonia. Inúmeros estudos já demonstraram que os critérios clínicos para o diagnóstico das PAVM são de alta sensibilidade, porém com especificidade muito baixa, porque frequentemente outras causas de infiltrado pulmonar e secreção traqueal purulenta podem estar presentes, como infarto pulmonar, atelectasia, hemorragia alveolar, dano alveolar, entre outras (MEDURI & JOHANSON, 1992b).

5.8. COMPLICAÇÕES

As complicações da BFC e do LBA foram um pouco elevadas, apesar de não ter sido necessária, em nenhum paciente, a suspensão do procedimento. Por se tratar de pacientes tão graves, é de se esperar uma maior morbidade em relação ao procedimento. As complicações atribuídas ao LBA são geralmente pouco frequentes e sem grandes implicações mas, em algumas situações, podem ser nocivas ao paciente. As complicações incluem aquelas ligadas à BFC propriamente dita, e as inerentes ao LBA. As mais frequentes e importante das complicações são aquelas observadas na troca gasosa, como diminuição na oxigenação e pequena elevação no valor da pressão parcial de gás carbônico (PaCO_2). Os parâmetros hemodinâmicos também podem ser alterados após o LBA (TORRES & EL-BIARY, 1998). STEINBERG *et al.* (1993) não encontraram alterações significativas na oxigenação, pressão arterial média, frequência cardíaca, pressão inspiratória de pico ou complacência torácica estática após o procedimento em 110 pacientes com SARA. Em outro estudo, PAPAIZIAN *et al.* (1993) encontraram uma diminuição significativa da pressão parcial de oxigênio (PaO_2), após o LBA, e um moderado aumento da PaCO_2 . Eles concluíram que o LBA sob broncofibroscopia é bem tolerado em pacientes críticos, mesmo quando sob ventilação mecânica. Em estudo de HERNÁNDEZ *et al.* (1997) foi encontrada uma importante redução na razão $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ após o procedimento, com queda de 20% dos valores basais, 5 e 24 horas após. Os valores da PaCO_2 aumentaram transitoriamente, mas sem uma magnitude importante (aproximadamente 7 mmHg). Efeitos semelhantes na oxigenação arterial 3 e 5 horas após o LBA foram observados por MONTRAVERS *et al.* (1993). Esses autores não encontraram alterações significativas nos parâmetros hemodinâmicos após o LBA (pressão arterial, frequência cardíaca, índice cardíaco).

Esses estudos demonstram que o principal efeito colateral do LBA é a redução na pressão parcial de oxigênio após sua realização em pacientes ventilados mecanicamente com suspeita de pneumonia. Finalmente, PUGIN & SUTER (1992) descreveram um quadro semelhante a sepse após o LBA em pacientes sob ventilação mecânica. Esse quadro era caracterizado por febre, queda da PAM e PaO₂ e parece estar relacionado ao nível de endotoxina no fluido do LBA. A hipótese que os autores sugerem é a translocação bacteriana, durante o LBA, do alvéolo para a circulação sistêmica (PUGIN & SUTER, 1992).

5.9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em nosso estudo avaliamos apenas o LBA sem ter um padrão-ouro definido para comparação e definição de sua sensibilidade e especificidade. Nosso objetivo principal foi apenas descrever os achados do LBA em uma população específica de pacientes (pacientes com suspeita de PAVM). Muitos estudos têm sido publicados a respeito da técnica ideal para o diagnóstico dessas pneumonias, e os resultados são bastantes controversos, ora ressaltando técnicas não invasivas, ora a EP ou LBA, mesmo quando utilizada a biópsia de pulmão *post-mortem* como padrão-ouro (CHASTRE *et al.*, 1984; CHASTRE *et al.*, 1988; FAGON *et al.*, 1989; TORRES *et al.*, 1989; ROUBY *et al.*, 1989; TORRES *et al.*, 1991b; PUGIN *et al.*, 1991; ROUBY *et al.*, 1992; TORRES *et al.*, 1994; PAPAIZIAN *et al.*, 1995; CHASTRE *et al.*, 1995; SANCHEZ NIETO & CARRILLO ALCATRAZ, 1995; MARQUETTE *et al.*, 1995; STERLING *et al.*, 1996; KIRTLAND *et al.*, 1997; PAPAIZIAN *et al.*, 1997; WERMERT *et al.*, 1998; SANCHEZ NIETO, *et al.*, 1998; HEYLAND *et al.*, 1999). Alguns estudos têm mesmo questionado a cultura do fragmento pulmonar em função do uso de antimicrobianos, como de valor para o diagnóstico das PAVM (MARQUETTE *et al.*, 1995). Finalmente, outros estudos questionam inclusive a histopatologia do fragmento de biópsia de pulmão, em função da falta de padronização dos achados histopatológicos (KIRTLAND *et al.*, 1997).

Em estudo de JOURDAIN *et al.* (1997), em que eles avaliaram a utilidade das culturas quantitativas do fluido do LBA para o diagnóstico das PAVM, foram estudados 141 episódios suspeitos de PAVM em 84 pacientes. Eles encontraram uma sensibilidade de 82% e especificidade de 84,5% para o LBA. Seu critério diagnóstico utilizado foi o de uma cultura quantitativa positiva ($> 10^3$ ufc/ml) no EP de pelo menos um patógeno e/ou 5% ou mais de células contendo bactérias intracelulares, no exame direto do LBA. Concluíram que o LBA pode oferecer um meio sensível e específico para o diagnóstico das PAVM e que pode revelar importantes informações sobre os patógenos causadores da pneumonia.

No mesmo ano, LUNA *et al.* (1997) realizaram um estudo sobre o impacto dos dados encontrados no LBA sobre a terapia e evolução dos pacientes com PAVM. Eles estudaram 132 pacientes, hospitalizados por mais de 72 horas sob VM e que tinham uma opacidade pulmonar nova ou progressiva, associada a pelo menos dois dos seguintes dados: temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ ou menor do que 35°C ; leucócitos $> 10.000/\text{mm}^3$ ou $< 3.000/\text{mm}^3$; secreção traqueal purulenta. Sessenta e cinco pacientes tiveram PAVM com base em um LBA com cultura maior ou igual a 10^4 ufc/ml, e 67 tiveram resultados negativos. Um total de 50 pacientes com LBA (+) recebeu antibióticos antes do procedimento, e quando essa terapia foi adequada ($n = 16$), baseada nos resultados do LBA, a mortalidade foi de 38%, enquanto que, com terapia anterior, inadequada ($n = 34$), a mortalidade foi de 91%, e sem nenhuma terapia, a mortalidade foi de 60%. Quando a mudança da terapia foi feita após o LBA, mais pacientes ($n = 42$) receberam terapia adequada, mas a mortalidade desse grupo foi comparável à mortalidade entre aqueles que continuaram a receber terapia inadequada ($n = 23$). Eles concluíram que quando a terapia antibiótica empírica é iniciada muito precocemente, isto é, antes de se realizar a BFC, a taxa de mortalidade é reduzida se a terapia é adequada, comparada quando a terapia é inadequada ou nenhuma terapia é usada. Se a terapia adequada é retardada até a BFC ser realizada ou até se conhecerem os resultados da cultura do LBA, a taxa de mortalidade é mais alta do que se tivesse sido iniciada quando da suspeita clínica de pneumonia. Quando os pacientes tiveram sua terapia alterada de inadequada para adequada, baseada nos resultados do LBA, a mortalidade foi comparada àquelas que continuaram a receber terapia inadequada. Assim, mesmo que a BFC possa acuradamente definir a etiologia das PAVM, essa informação torna-se disponível muito tarde para influenciar a sobrevida.

Em outro estudo sobre o impacto de culturas quantitativas de procedimentos invasivos ou não, SANCHEZ NIETO *et al.* (1998), utilizando LBA, EP e aspirado traqueal, avaliaram dois grupos de pacientes. No primeiro grupo realizaram LBA, PB e aspirado traqueal e no segundo, apenas o aspirado traqueal, em 51 pacientes, em um estudo aberto, randomizado e prospectivo. Nesse estudo, não encontraram diferenças entre os dois grupos em relação à mortalidade, tempo de permanência na UTI e na VM. Houve um impacto maior do LBA sob mudanças na antibioticoterapia relacionada ao LBA, não alterando, porém, a taxa de mortalidade.

Finalmente, HEYLAND *et al.* (1999), avaliando a utilidade de técnicas diagnósticas invasivas em pacientes com suspeita de PAVM, compararam, em dois grupos de pacientes (92 que foram submetidos a BFC e 42 que não), o uso do antibiótico, duração da ventilação mecânica, permanência na UTI e mortalidade. Aos pacientes que se submeteram à BFC foi ainda feito um questionário antes e após o procedimento, para avaliar os efeitos do EP e do LBA nas seguintes condições: 1. percepção do clínico sob a probabilidade de PAVM, 2. segurança do clínico no diagnóstico da PAVM, 3. alterações no esquema antibiótico. Os resultados encontrados revelaram que do ponto de vista dos clínicos o diagnóstico foi considerado menos vezes, aumentou segurança em relação ao diagnóstico e ao plano terapêutico traçado. No grupo de pacientes que se submeteu aos procedimentos invasivos foram utilizados menos antibióticos, e mais pacientes tiveram seus antibióticos totalmente suspensos do que o grupo que não realizou a BFC. A duração da ventilação mecânica e a permanência na UTI foram semelhantes entre os dois grupos, porém a mortalidade foi mais baixa nos pacientes que se submeteram ao LBA e à EP.

Concluindo, são necessários sem dúvida mais estudos, de preferência com biópsia de pulmão associada, para definirmos mais claramente o papel de cada uma das técnicas diagnósticas na investigação das PAVM, bem como seu impacto na sobrevida, permanência do paciente sob VM e de sua internação na UTI e a relação custo/benefício.

6. CONCLUSÕES

1. Tendo por base os resultados nos resultados da cultura quantitativa do efluente do LBA, a PAVM esteve presente em 51,2% dos casos por nós estudados, o que confirma muitos outros estudos publicados, demonstrando que muitos pacientes com suspeita clínica de PAVM não têm seu diagnóstico confirmado na cultura quantitativa de materiais provenientes de métodos invasivos.
2. A exemplo de outros estudos já publicados, o *S. aureus* e os bacilos gram-negativos, especialmente o *A. baumannii* e a *P. aeruginosa*, foram as bactérias mais frequentemente encontradas, em nossa pesquisa.
3. Com base em nossos achados, uma celularidade total inferior a 400.000 células foi fortemente sugestiva da ausência de PAVM. Esses dados, porém, precisam ser confirmados em outros estudos, de preferência com a utilização da biópsia de pulmão como padrão-ouro.
4. Apesar de um percentual mais elevado dos MA nos pacientes sem pneumonia (em relação aos pacientes com), quando utilizamos um ponto de corte de 30% houve grande sobreposição de resultados nos grupos com e sem pneumonia. Assim, os MA não devem ser utilizados como marcadores nos pacientes com suspeita clínica de PAVM.
5. De acordo com nossa experiência, o predomínio da porcentagem de NE no efluente do LBA nos pacientes com PAVM, principalmente quando utilizado um ponto de corte de 50% pode ser utilizado como marcador para tal infecção. É necessário porém, que outros estudos possam reproduzir esses resultados.
6. Houve excelente correlação entre a bacterioscopia negativa e a cultura quantitativa negativa do efluente do LBA. Nos pacientes com cultura positiva, essa relação não foi muito boa. Assim, na presença de uma bacterioscopia negativa, o diagnóstico de PAVM pode praticamente ser excluído.

7. SUMMARY

The aim of this study was to evaluate the frequency of VAP in 123 patients under mechanical ventilation, based on the results of quantitative culture of the fluid retrieved through BAL. Sensitivity and specificity of the Gram stain, as well as the cellular study, comprising total cellularity and the percentage of alveolar macrophages and neutrophils, were also performed. All the patients were under mechanical ventilation for at least 48 hours presenting infiltrate on chest radiographs, associated with purulent tracheal secretion, and were submitted to bronchofibroscopy for BAL.

Pneumonia was present (quantitative culture bigger or equal to 10^4 cfu/ml was used as diagnostic criteria) in 51,2% (63) of the cases, and absent in 48,7% (60). The Gram stain was positive in 51/63 cases (80,9% of sensitivity) and negative in 56 cases from 60 considered not having pneumonia (93,3% of specificity). The cellular study showed total cellularity more elevated in patients with VAP, with a means of 924.200 cells against 292.044, and 71,4% of the cases with VAP had more than 400.000 cells against only 11,6% in the patients without pneumonia. The presence of neutrophils was more expressive in the patients with VAP (59% against 33,8%). When a cut-off of 50% is used, 90,4% of the patients with pneumonia (57/63) were above that value, while 75% of the patients without pneumonia (45/60) were below. The percentage of alveolar macrophages was higher in the patients without pneumonia. Using a cut-off point of 30%, 86,6% of the patients without pneumonia were above that value, while 71,4% of the patients with VAP were below that value. The most frequent bacterias found in culture was *S. aureus*, *A. baumannii* and *P. aeruginosa*. Only 14.2% (9/63) of the diagnosed pneumonia were polymicrobial.

Based on these findings, we can conclude that: a) the frequency of VAP in the study was of 51,2%; b) the most frequent bacterial pathogens found were gram-negative bacilli, besides the *S. aureus*; c) neutrophil counting above 50% in the fluid retrieved by BAL, and a negative Gram stain, can be used as markers for the presence and the absence of pneumonia, respectively.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMERICAN THORACIC SOCIETY – International consensus conference
clinical investigation of ventilator-associated pneumonia. **Chest**, 5 (suppl. 1), 1992.
- ANDREWS, C.P.; COALSON, J.J.; SMITH, J.D.; JOHANSON, W.G. - Diagnosis of
nosocomial bacterial pneumonia in acute, diffuse lung injury. **Chest**, 80:254-8, 1981.
- ATHERTON, S.T. & WHITE, D.J. - Stomach as source of bacteria colonising respiratory
tract during artificial ventilation. **Lancet**, 2:968-9, 1978.
- AUBAS, S.; AUBAS, P.; CAPDEVILA, X.; DARBAS, H.; ROUSTAN, J.P.; DUCAILLAR,
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.**, 146:868-71, 1986.
- BONTEN, M.J.J.; BERGMANS, D.C.J.J.; STOBBERINGH, E.E; GEEST, S.V.D.; DE
LEEuw, P.W.; TIEL, F.H.V.; GAILLARD, C.A. – Implementation of bronchoscopic
techniques in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia reduce antibiotic use.
Am. J. Respir. Crit. Care Med., 156:1820-1824, 1997.
- BRYAN, C.S. & REYNOLDS, K.L. - Bacteremic nosocomial pneumonia: analysis of 172
episodes from a single metropolitan area. **Am. Rev. Respir. Dis.**, 129:668-71, 1984.
- CADWALLADER, H.L.; BRADLEY, C.R.; AYLIFFE, G.A.J. – Bacterial contamination
and frequency of changing ventilator circuitry. **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 brochospirometry. **J. Thoracic. Surg.**, 18:742, 1949.
- 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**, 93:318-24, 1988.
- CHASTRE, J.; FAGON, J.Y.; BORNET-LECSO; CALVAT SYLVIE; DOMBRET, M.R.; 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, Suppl 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.

- COHEN, A.B. & CLINE, M.J. - The human alveolar macrophage: isolation, cultivation in vitro and studies of morphologic functional characteristics. **J. Clin. Invest.**, **50**:1390-1938, 1971.
- 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.; 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- 96, 1986.
- CRAVEN, D.E.; KUNCHES, L.M.; LICHTENBERG, D.A.; *et al.* - Nosocomial infection and fatality in medical and surgical intensive care unit patients. **Arch. Intern. Med.**, **148**:1161-1168, 1988.
- 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**(3B):44S-53S, 1991.
- CROSS, A.S.& ROUP, B. - Role of respiratory assistance devices in endemic nosocomial pneumonia. **Am. J. Med.**, **70**:681-5, 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.

- DANIELE, RP.; 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.
- 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**:242-5, 1982.
- EMORI, T.G. & GAYNES, R.P. - An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. **Clin. Microbiol. Rev.**, **6**:428-42, 1993.
- ESPERSEN, F. & GABRIELSEN, J. - Pneumonia due to *Staphylococcus aureus* during mechanical ventilation. **J. Infect. Dis.**, **144**:19-23, 1981.
- 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**, 547-53, 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.
- FINLEY, T.N. & LADMAN, A.J. - Low yield of pulmonary surfactant in cigarette smokers. **N.Eng. J. Med.**, 286:111-120, 1972.
- 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.
- GERBEAUX, P.; LEDORAY, V.; BOUSSUGES, A.; MOLENAT, F.; JEAN, P.; SAINTY, J.M. - Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients - repeatability of the bronchoalveolar lavage. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, 157:76-80, 1998.
- 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.
- 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.
- 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.Á.; SWENSON, E.W.; JOHANSOM, J.E. - Human alveolar macrophages: comparison of phagocytic, glucose utilization , and ultrastructure in smokers and nonsmokers. **J. Clin. Invest.**, 49:2086-2096, 1970.
- HERNÁNDEZ, C.; EL-EBIARY, M.; TORRES, A. *et al.* - Side-effects of two different types of protected bronchoalveolar lavage in mechanical ventilated patients. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, 155:53-57, 1997.
- HEYLAND, D.K.; COOK, D.J.; MARSHALL, J.; HEULE, M.; GUSLITS, B.; LANG, J.; JAESCHKE, R. - The clinical utility of invasive diagnostic techniques in the setting of ventilator-associated pneumonia. **Chest**, 115:1076-1084, 1999.
- 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.**, 125:53-7, 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.
- INGLIS, T.J.; SPROAT, L.J.; HAWKEY, P.M.; GIBSON, J.S. - Staphylococcal pneumonia in ventilated patients: a twelve-month review of cases in an intensive care unit. **J. Hosp. Infect.**, 25:207-10, 1993.
- JACKSON, C. - Bronchoscopy: past, present and future. **N. Engl. J. Med.**, 199:759-63, 1928.
- 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: 882-5, 1989.

- 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.**, 77:701-6, 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.
- 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.
- 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.**, 139:546-48, 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.
- KOLLEF, M.H. - Ventilator-associated pneumonia: a multivariate analysis. **JAMA**, 270:1965-70, 1993.
- 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. Medical Sciences**, 297:377-382, 1989.
- LANGER, M.; MOSCONI, P.; CIGADA, M.; MANDELLI, M. - Long-term respiratory support and risk of pneumonia in critically patients. **Am. Rev. Respir. Dis.**, 40:302-05, 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. Investig.**, 62:832-835, 1978.
- 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.
- 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**, 111:676-85, 1997.
- 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.; SAULNIER, 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.
- 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.,:577-96, 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 (Supl. 1):557-564, 1992.
- MEDURI, G.U. & JOHANSON, W.G. Jr. - Introduction. **Chest**, 102 (Supl. 1):551-552, 1992b.
- MÉTRAS, H. & CHARPIN, J. (ed): **Le cathérisme bronchique**. Vigot-Frères, Paris:55-65. 1953.
- 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. Laborat. and Clin. Med.**, 96:494-500, 1980b.
- MONTRAVERS, P.; GAUZIT, R.; DOMBRET, M.C.; BLANCHET, F.; DESMONTS, JM. - Cardiopulmonary effects of bronchoalveolar lavage in critically-ill patients. **Chest**, 104:1541-1547, 1993.
- PAPAZIAN, L.; AUTILLO-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 organism. **Anesthesiology**, 87:268-76, 1997.
- PAPAZIAN, L.; COLT, H.G.; SCEMAMA, F.; MARTIN, C.; GOUIN, F. - Effects of consecutive protected specimen brushing and bronchoalveolar lavage on gas exchange and hemodynamics in ventilated patients. **Chest**, 104:1548-1552, 1993.
- 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.

- PINGLETON, S.K.; FAGON, J.Y.; LEEPER, K.V.Jr. - Patient selection for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia: criteria for evaluating diagnostic techniques. **Chest**, **102** (Suppl.):553-556, 1992.
- 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.
- PROD'HOM, G.; LEUENBERGER, P.; KOERFER, J.; BLUM, A.; CHIOLERO, R.; SCHALLER, M.D.; PERRET, C.; SPINNLER, 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.; MILLI, 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.
- PUGIN, J. & SUTER, P.M. - Diagnostic bronchoalveolar lavage in patients with pneumonia produces sepsis-like systemic effects. **Intensive Care Med.**, **18**:6-10, 1992.
- RAMIREZ, R.J.; KIEFFER, R.F.Jr.; BALL, W.C. - Bronchopulmonary lavage in man. **Ann. Intern. Med.**, **63**:819-828, 1965.
- RANKIN, J.A. - Role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pneumonia. **Chest**, **95**:187S-90S, 1989.
- 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.; 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.

- 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**:414-21, 1989.
- REYNOLDS, H.Y. - State of the art: bronchoalveolar lavage. **Am. Rev. Respir. Dis.**, **135**:250-263, 1987.
- 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.
- RODRIGUEZ DE CASTRO, F.; SOLE VIOLAN, 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**:171-5, 1991.
- 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**:679-85, 1989.
- SANCHEZ NIETO, J.M. & CARRILLO ALCATRAZ, A. - The role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of bacterial pneumonia. **Eur. J. Clin. Microbiol. Dis.**, **14**:839-850, 1995.
- SANCHEZ NIETO, J.M.; CARRILLO ALCATRAZ, A.; PARDO TALAVERA, J.C.; VARELA MORLON, M.C.; LOPEZ YEPES, M.L.; GOMEZ RUBI, J.Á.; RUIZ GOMEZ, J. - Análisis de la información bacteriológica aportada mediante cateter telescópado de doble luz y oclusión distal en el diagnóstico de infiltrados pulmonares en pacientes bajo ventilación mecánica. **Revista Clinica Espanhola**, **184**:65-68, 1989.

- SANCHEZ NIETO, J.M.; TORRES, A.; GARCIA-CORDOBA, F.; EL-EBIARY, M.; CARRILLO, A.; RUIZ, J.; NUÑEZ, 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 (Supl. 3B):72-5, 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.
- SKERRETT, S.; NIEDERMAN, M.S.; FEIN, A.M. - Respiratory infection and acute lung injury in systemic illness. *Clin. Chest. Med.*, 10:469-502, 1989.
- STEINBERG, K.P.; MITCHELL, D.R.; MAUNDER, R.J.; MILBERG, J.A.; WHITCOMB, M.E.; HUDSON, L.D. – Safety of bronchoalveolar lavage in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 148:556-561, 1993.
- STERLING, T.R.; HO, E.J.; BREHM, W.T.; KIRKPATRIK, 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. Inter. Med.*, 101:1-7, 1984.
- TABLAN, O.C.; ANDERSON, L.J.; ARDEN, N.H.; BREIMAN, R.F.; BUTLRE, 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. *MM.W.R.*, 46:1-43, 1997.

- TABLAN, O.C.; ANDERSON, L.J.; ARDEN, N.H.; BREIMAN, R.F.; BUTLER, J.C.; McNEIL, M.M.; and The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. - Guideline for prevention of nosocomial pneumonia: Part I. Issues on prevention of nosocomial pneumonia, 1994. **Infect. Control Hosp. Epidemiol.**, 15:588-625, 1994.
- 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.
- 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.**, 142:523-8, 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.; PADRÓ, L.; GONZALEZ, J.; PUIG DE LABELLACASA, J.; RAMÍREZ, J.; XAUBET, A.; FERRER, M.; RODRIGUEZ-ROISIN, R. - Validation of different techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: comparison with immediate postmortem pulmonary biopsy. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, 149:324-331, 1994.
- TORRES, A.; FÁBREGAS, N.; ARCE, Y.; LÓPEZ-BOADO, M.A. - Histopathology of ventilator-associated pneumonia (VAP) and its clinical implications. **Infection**, 27:71-76, 1999.
- TORRES, A.; GONZALEZ, J.; FERREN, M. - Evaluation of the available invasive and non-invasive techniques for diagnosing nosocomial pneumonias in mechanically ventilated patients. **Int. 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 Métras catheter. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **138**:117-20, 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 quantitatives cultures of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheter in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **140**:306-310, 1989.
- 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.
- 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.
- 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.; GRUENFELDER, R. - Endemic aminoglycoside resistance in Gram-negative bacilli: Epidemiology and mechanism. *J. Infect. Dis.*, **141**:338-345, 1980.
- WERMERT, D.; MARQUETTE, C.H.; COPIN, M.C.; WALLET, F.; FRATICELLI, A.; RAMON, F.; TONNEL, A.B. - Influence of pulmonary bacteriology and histology on the yield of diagnostic procedures in ventilator-acquire pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **158**:139-147, 1998.

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.