



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL COM VISTA A ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE
NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DO MESTRADO INTEGRADO
EM MEDICINA**

FÁTIMA DELGADO RODRIGUES

***TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS NA PNEUMONIA
ASSOCIADA AO VENTILADOR***
ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA INTENSIVA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR JORGE MANUEL PIMENTEL**

Setembro, 2009

Índice de Tabelas e Figuras	3
Agradecimento	5
Resumo	6
Abstract	8
Lista de Siglas	10
Nota Introdutória	12
Introdução	13
Objectivos e Metodologia	27
Classificação	28
Técnicas Não Invasivas	30
Técnicas Invasivas	39
Conclusão	62
Bibliografia	68

Índice de Tabelas e Figuras

Tabela 1 – Definições	13
Tabela 2 – Factores de risco para Pneumonia Associada ao Ventilador	18
Tabela 3 – Microorganismos mais frequentemente isolados em 398 doentes com Pneumonia Associada ao Ventilador utilizando aspirado e/ou culturas do lavado bronco-alveolar e as taxas de mortalidade correspondentes	22
Tabela 4 – Estratégias de prevenção para a PAV	24
Tabela 5 – Classificação das técnicas diagnósticas	28
Tabela 6 – Contraindicações para broncofibroscopia	40
Tabela 7 – Complicações associadas a broncofibroscopia	41
Tabela 8 – Incidência de complicações da BFC e biopsia transbronquica	42
Tabela 9 – Germens mais frequentemente isolados na pneumonia hospitalar	57
Tabela 10 – Germens isolados na PAV de início precoce e de início tardio	57
Tabela 11 – Prevalência de microorganismos nos vários países do estudo	58
Tabela 12 – Frequência de diagnóstico nas diversas técnicas de diagnóstico	58
Algoritmo 1 – Estratégia de diagnóstico da Pneumonia Associada ao Ventilador	16
Fotografia 1 – Cuff grande volume baixa pressão	21
Figura 1 – Drenagem sub glótica	25

Figura 2 – Broncofibroscopia e sua vantagem na diminuição da mortalidade relacionada com PAV 50

Figura 3 – Distribuição do dia de suspeita clínica de PAV 56

Agradecimento

Agradeço ao Sr. Prof. Dr. Jorge Pimentel por toda a dedicação e tempo disponibilizados, bem como aos artigos fornecidos e a preciosa ajuda, sem a qual não teria sido possível realizar este trabalho.

Introdução: Pneumonia Associada ao Ventilador é a infecção do parênquima pulmonar que surge após 48h de ventilação mecânica e representa cerca de 90% das pneumonias nosocomiais dos doentes internados em Unidades de Cuidados Intensivos.

Sua prevalência é difícil de estimar (6-52%), uma vez que o tipo de doentes avaliados e os critérios de diagnóstico utilizados variam segundo os estudos. Esta variabilidade de números revela a dificuldade em fazer um correcto diagnóstico de pneumonia. Se por um lado há patologias que podem mimetizar os aspectos clínicos e radiográficos da pneumonia, por outro, existe uma incerteza quanto a capacidade diagnóstica baseada em critérios clínicos, radiográficos e de culturas de aspirados endotraqueais. A maior certeza reside no facto de a Pneumonia Associada ao Ventilador ser uma patologia grave que dificulta o desmame do ventilador, aumenta o tempo de internamento, os custos e a mortalidade, que pode atingir os 70%, numa população de risco.

Objectivos: Demonstrar, à luz dos conhecimentos actuais, as vantagens e desvantagens das técnicas diagnósticas utilizadas na Pneumonia Associada ao Ventilador. Serão sumariamente descritos os factores de risco associados, a prevalência, os critérios de diagnóstico, os diagnósticos diferenciais, a patogénese, as taxas de mortalidade e as estratégias de prevenção da Pneumonia Associada ao Ventilador.

Conclusões: Os estudos citados neste trabalho indicam que as técnicas não invasivas tem uma boa relação custo-benefício às técnicas invasivas. A sensibilidade e a especificidade das

técnicas invasivas variam bastante segundo os estudos, mas a precisão diagnóstica é similar às técnicas realizadas por broncofibroscopia.

Os doentes diagnosticados por broncofibroscopia, comparativamente aos doentes nos quais não se realizou esta técnica de diagnóstico, tiveram, segundo a maioria dos estudos, uma antibioterapia mais curta e uma mortalidade um pouco mais baixa, sobretudo ao 14º dia. Contudo, o tempo de permanência na Unidade de Cuidados Intensivos e a duração da ventilação foram sobreponíveis nos dois tipos de técnicas. A broncofibroscopia teve um contributo significativo para o esclarecimento ou para a confirmação do diagnóstico definitivo, segundo um estudo.

O escovado é mais específico mas o lavado broncoalveolar é mais sensível e explora uma área pulmonar relativamente maior que o escovado, entretanto demora mais tempo para a sua realização, o que pode ocasionar hipoxemia transitória, não sendo viável em doentes em ventilação assistida e com hipoxemia grave.

A técnica de broncofibroscopia apresenta poucas complicações e estas tem uma baixa prevalência, à excepção da hemorragia e do pneumotórax que podem ser particularmente difíceis de tratar em doentes ventilados.

Palavras-chave: Pneumonia Associada ao Ventilador, Aspirado traqueobronquico, Lavado bronco-alveolar, Escovado brônquico protegido, Broncofibroscopia, Biópsia Pulmonar Transtorácica.

Introduction: Ventilator-associated pneumonia is a lung infection that appears after 48 hours of mechanical ventilation, and accounts for 90% of all hospital-acquired pneumonias within the patients admitted in the Intensive Care Unit.

Its prevalence is hard to estimate (6-52%) because the study populations and the diagnostic criteria vary between the different studies available. This variability of numbers shows the difficulty of making a correct diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia. If on one hand there are diseases that may mimic the clinical and radiological aspects of pneumonia, on the other hand there is uncertainty in which concerns the diagnostic veracity based in clinical, radiological criteria and endotracheal aspirate cultures. The major certainty lies on the fact that Ventilator-Associated Pneumonia is a severe disease that burdens the withdraw of the ventilator, increases the admittance time, the costs and the mortality, which can reach 70% in a risk population.

Objectives: Demonstrate, according to the actual acquaintances, the advantages and disadvantages of the diagnostic techniques used in Ventilator-Associated Pneumonia. Here, there will be described, in a short way, the risk factors, prevalence, diagnostic criteria, differential diagnosis, pathophysiology, mortality rates and the strategies to prevent Ventilator-Associated Pneumonia.

Conclusions: The studies mentioned in this paper, indicate that the non-invasive techniques have a good cost-benefit ratio when compared to the invasive-techniques. The sensitivity and

specificity of the invasive techniques vary according to the different studies but the diagnostic accuracy is similar to the techniques realized by bronchoscopy.

Patients who were diagnosed by bronchoscopy, compared to the ones who were diagnosed by other techniques, had, based on the majority of studies, a shorter period of antibiotic therapy, a lower mortality, specially at day 14. However, the admittance time in Intensive Care Unit, as well as, duration of mechanical ventilation, were almost the same in both techniques. The bronchoscopy had a significant paper for the clarification/establishment of the final diagnosis, according to one study.

The protected specimen brush is more specific but the broncho-alveolar-lavage is not only more sensitive as it also explores a higher lung area when compared to the protected specimen brush. Nevertheless it also takes more time to execute which can cause transient hypoxemia, that is why it is not possible to undertake in patients with mechanical ventilation with severe hypoxemia.

The Bronchoscopy technique has a lower level of complications, which also have a low prevalence, except for bleeding and pneumothorax. These two complications may be very difficult to treat in patients that are under mechanical ventilation.

Keywords: Ventilator-associated pneumonia, Endotracheal aspiration, Bronchoalveolar lavage, Protected specimen brush, Bronchoscopy, Transtoracic Lung Biopsy.

Lista de Siglas

AB – Antibioterapia

ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome (Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda)

ATB – Aspirado Traqueobronquico (Endotracheal Aspiration)

ATS – American Thoracic Society

BC – Biópsia Core

BFC – Broncofibroscopia

BOOP – Bronquiolite Obliterante com Pneumonia em Organização (Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia)

BPT – Biópsia Pulmonar Transtorácica

CASS – Aspiração Subglótica Contínua (Continuous Aspiration of Subglottic Secretions)

CPIS – Índice Clínico de Infecção Pulmonar

EBP – Escovado Brônquico Protegido (Protected Specimen Brush)

ETT – Endotracheal tube (tubo endotraqueal)

HAP – Hospital- Acquired Pneumonia (pneumonia nosocomial)

ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva

IDSA – Infectious Diseases Society of America

LBA – Lavado Bronco-alveolar (Bronchoalveolar Lavage)

LBA – C – Lavado Bronco-alveolar (Convencional Bronchoalveolar Lavage Conventional)

LBA – P – Lavado Bronco-alveolar Protegido (Bronchoalveolar Lavage Protected)

MRSA – Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* (*Staphylococcus Aureus* resistente à Meticilina)

PAV – Pneumonia Associada ao Ventilador - (Ventilator-Associated Pneumonia)

PBC – Protected Brush Catheter (Cateter Brônquico Protegido utilizado na Broncofibroscopia)

SPCI – Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos

SPP – Sociedade Portuguesa de Pneumologia

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

UFC – Unidades Formadoras de Colónias

VIH – Vírus da Imunodeficiência Adquirida

Este trabalho de revisão insere-se no mestrado integrado da faculdade de medicina da Universidade de Coimbra.

Neste presente trabalho abordarei o tema “Comparação entre as diversas técnicas utilizadas no diagnóstico da Pneumonia Associada ao Ventilador”. No capítulo introdutório, começarei por apresentar informações gerais como a definição de PAV, sua prevalência, os critérios de diagnóstico, os diagnósticos diferenciais, a patogénese, os factores de risco associados, as taxas de mortalidade atribuídas a Pneumonia Associada ao Ventilador e, finalmente, a estratégia de prevenção da mesma. Posteriormente apresentarei a classificação das técnicas utilizadas no seu diagnóstico.

Nos capítulos seguintes irei abordar a utilidade dessas técnicas no diagnóstico da PAV, expondo a especificidade e sensibilidade de cada método, bem como os riscos inerentes às mesmas.

A Pneumonia Associada ao Ventilador (PAV) é definida como a infecção do parênquima pulmonar que surge após 48 horas de ventilação mecânica. Segundo o *Documento de Consenso da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos (Filipe Froes et al 2005)*, a PAV representa aproximadamente 90% das pneumonias nosocomiais dos doentes internados em UCI. Trata-se da principal complicação infecciosa em doentes internados em cuidados intensivos. Os doentes entubados apresentam um “acréscimo de risco de 6 a 20 vezes em relação aos doentes não entubados e cada dia de ventilação mecânica aumenta a sua incidência em 1 a 3%”. Existe uma diferença de microorganismos hospitalares e no prognóstico, e desta diferença surgem os conceitos de pneumonia de aparecimento precoce e de pneumonia de aparecimento tardio. (Tabela 1 - Retirada do Documento de Consenso sobre Pneumonia Nosocomial Froes F et al. – 2005 e tabela 3).

Tabela 1: Definições

PNEUMONIA ASSOCIADA AO VENTILADOR	Pneumonia que ocorre mais de 48-72 horas após entubação endotraqueal.
PNEUMONIA DE APARECIMENTO PRECOCE	Pneumonia adquirida em meio hospitalar ou associada ao ventilador que ocorre até os primeiros 4 dias de hospitalização.
PNEUMONIA DE APARECIMENTO TARDIO	Pneumonia adquirida em meio hospitalar ou associada ao ventilador que ocorre 5 ou mais dias após hospitalização.

Retirado e Traduzido de ATS/IDSA pelo Consenso sobre Pneumonia Nosocomial (2005)

Em grande parte dos casos, a PAV é, actualmente diagnosticada com base em “pelo menos 2 critérios clínicos – febre ($>38^{\circ}\text{C}$) ou hipotermia ($<36^{\circ}\text{C}$), leucocitose (>11000) ou leucopenia (<4000) e secreções endotraqueais purulentas – associados ao agravamento ou aparecimento de novos infiltrados pulmonares, na presença de hemocultura positiva ou

evidência histológica de pneumonia”. *Tratado de Pneumologia – Maria João Marques Gomes e Renato Sotto Mayor (2003)*. Indicações adicionais da possibilidade de PAV incluem um aumento da frequência respiratória, um aumento da ventilação por minuto, uma diminuição do volume corrente, diminuição da saturação de oxigénio, ou a necessidade de um maior suporte ventilatório ou do oxigénio inspirado.

Estes critérios apresentam uma sensibilidade elevada, mas uma especificidade baixa. Segundo *Andrews CP, et al (1981)*, os critérios clínicos levam a erro de diagnóstico em 29 % dos casos, e segundo *Bell et al (1983)* em 62 % dos doentes com esta patologia.

Em todos os doentes em que se suspeita de PAV deve-se pedir uma radiografia torácica. As anormalidades mais comuns incluem broncograma aéreo, infiltrados alveolares e sinal de silhueta em órgãos sólidos adjacentes. A radiografia torácica também é útil para determinar a gravidade da doença (multilobular vs unilobular) e identificar complicações, como por exemplo, cavitação. *Marin H Kollef (2009)*. Quando tentou determinar a utilidade da radiografia no diagnóstico de PAV, *Wunderink em 2000*, não encontrou nenhuma alteração radiológica, isolada ou associada a achados clínicos, que fosse suficientemente sensível e específica para confirmar de forma fiável o diagnóstico de PAV. A sensibilidade da presença de infiltrados alveolares é de 50 a 78 %, aumentando para 58 a 83 % quando existe broncograma aéreo, quando comparado o exame radiológico com técnicas invasivas ou critérios histológicos. Noutro estudo realizado pelo mesmo autor, em 1992, apenas 43% dos doentes que apresentavam evidência clínica e radiográfica de PAV na altura da sua morte, tiveram a confirmação da existência de PAV no exame postmortem. Adicionando-se a estes factores, é ainda de referir que a qualidade das radiografias efectuadas em aparelhos portáteis é fraca, não nos permitindo interpretá-las de forma segura e isenta de erros.

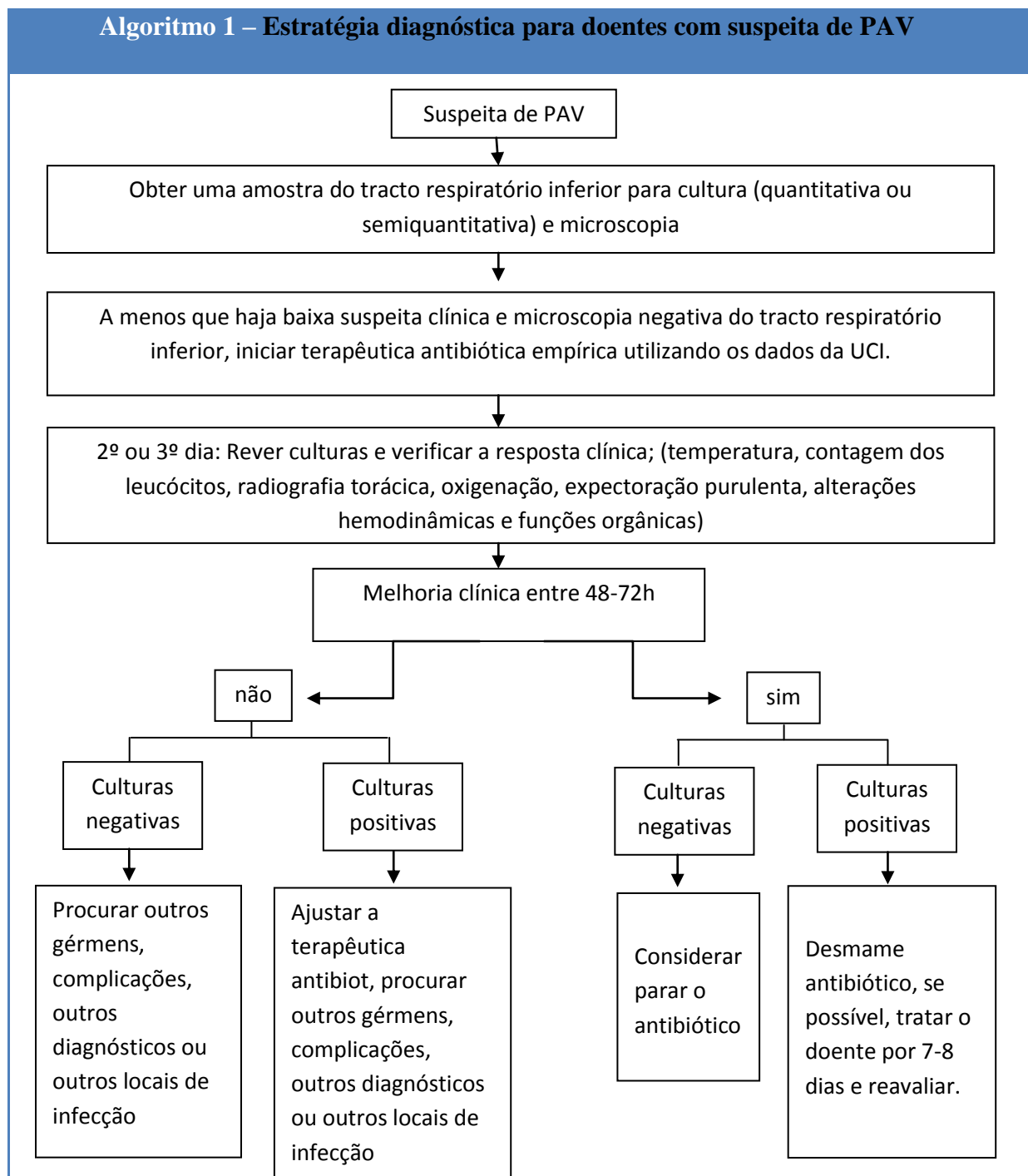
Em todos os doentes em que se suspeita de PAV deve-se pedir uma radiografia torácica. As anormalidades mais comuns incluem broncograma aéreo, infiltrados alveolares e

sinal de silhueta em órgãos sólidos adjacentes. A radiografia torácica também é útil para determinar a gravidade da doença (multilobular vs unilobular) e identificar complicações, como por exemplo, cavitação. *Marin H Kollef (2009)*. Quando tentou determinar a utilidade da radiografia no diagnóstico de PAV, *Wunderink em 2000*, não encontrou nenhuma alteração radiológica, isolada ou associada a achados clínicos, que fosse suficientemente sensível e específica para confirmar de forma fiável o diagnóstico de PAV. A sensibilidade da presença de infiltrados alveolares é de 50 a 78 %, aumentando para 58 a 83 % quando existe broncograma aéreo, quando comparado o exame radiológico com técnicas invasivas ou critérios histológicos. Noutro estudo realizado pelo mesmo autor, em 1992, apenas 43% dos doentes que apresentavam evidência clínica e radiográfica de PAV na altura da sua morte, tiveram a confirmação da existência de PAV no exame postmortem. Adicionando-se a estes factores, é ainda de referir que a qualidade das radiografias efectuadas em aparelhos portáteis é fraca, não nos permitindo interpretá-las de forma segura e isenta de erros.

No artigo de *Wunderink RG. (2000)*, a conjugação diagnóstica de critérios clinicolaboratoriais aos critérios radiográficos, apresenta uma sensibilidade e especificidade de 69% e 75%, respectivamente. Mas os cálculos de sensibilidade e especificidade, por vezes, apresentam erros, tais como, nem todos os trabalhos englobarem o número total de doentes ventilados em risco de PAV como denominador comum; a exclusão de doentes sem clínica de pneumonia, apesar de investigação posterior por autópsia mostrar a presença de pneumonia em doentes sem quadro clínico compatível e ainda, de não se saber qual a incidência de pneumonia em indivíduos imunocompetentes, com quadro clínico compatível, mas sem infiltrados radiográficos. Wunderink considera que a presença de três critérios clínicos (febre, leucocitose e secreções purulentas) associada a um infiltrado radiográfico pode aumentar a especificidade do diagnóstico de PAV, mas, por outro lado, aumenta também o risco de diminuir a sensibilidade do mesmo. O mesmo autor defende que, apesar da ocorrência de

febre e leucitose serem muito reprodutíveis, pelo seu carácter quantitativo, o mesmo não acontece com as secreções traqueais, cuja presença e características (nomeadamente grau de purulência e volume) são observações subjectivas, muito embora a sua consistência não tenha sido demonstrada em nenhum estudo.

O algoritmo 1 ilustra a estratégia para o diagnóstico da pneumonia associada ao ventilador.



Existem muitas causas para o infiltrado pulmonar e a febre. Estas podem ser difíceis de distinguir da PAV. Leucocitose, secreções endotraqueais purulentas ou anormalidades respiratórias podem ser associadas a maioria destas causas. Tais diagnósticos devem ser considerados sempre que houver a suspeita de PAV:

- Atelectasia
- Hemorragia ou contusão pulmonar
- Embolia pulmonar
- Febre medicamentosa
- Neoplasias
- Infecção cirúrgica, infecção relacionada com cateter ou infecção intra-abdominal
- Insuficiência cardíaca congestiva
- ARDS
- BOOP (Bronquiolite Obliterante com Pneumonia em Organização)

Diversos estudos (*Fagon JY 1993, Fabregas N 1999 e Fartoukh M 2003*) têm criticado o diagnóstico baseado em critérios clínicos pois os mesmos são variáveis, não havendo características específicas de infecção causada por qualquer microorganismo patogénico.

Na sua patogénese a principal via de infecção é a aspiração de secreções contaminadas do tracto respiratório superior; no entanto, outros mecanismos podem estar na sua origem, nomeadamente a disseminação hematogénica a partir de focos à distância, fontes exógenas ou,

mesmo, a utilização de técnicas invasivas como a aspiração regular de secreções. Na tabela 2 estão representados os factores de risco para a PAV.

Tabela 2 – Factores de Risco para Pneumonia Associada ao Ventilador

- Duração da ventilação mecânica (*1)
- Aspiração de conteúdo gástrico(*2)
- Doença pulmonar obstrutiva crónica
- Antagonistas do receptor tipo 2 de histamina e terapêutica antiácida (*3)
- Intubação nasal e/ou sinusite
- Utilização de pressão expiratória positiva
- Reintubação ou intubação prolongada
- Mudanças diárias no circuito do ventilador (*4)
- Outono ou Inverno
- Monitorização da pressão intra-craniana e/ou depressão no nível de consciência
- Cirurgia torácica ou abdominal alta
- Idade
- Falência orgânica multisistémica
- Administração prévia de antibiótico particularmente as Cefalosporinas de 3^a.geração
- Posicionamento da cabeça em posição de supina (i.e. cabeça ou cama não elevadas)
- Duração da hospitalização prévia à ventilação mecânica

Retirado e traduzido do artigo de "Dean Hess, RRT, PhD (2009)"

(*1) Ventilação mecânica prolongada é definida como a utilização do ventilador por mais de 21 dias, por pelo menos 6h/dia. Estes doentes têm uma alta mortalidade, ilustrada pelo estudo de Scheinhorn (2007), envolvendo 1419 doentes ventilados mecanicamente durante um ano. A mortalidade foi de 52%, entre estes 25% morreram durante o internamento e 27% depois da alta hospitalar. Os que apresentam melhor prognóstico são os mais jovens e os que passaram menos tempo na UCI.

(*2) Aspiração é um dos factores que mais frequentemente despoleta a PAV. O posicionamento apropriado do doente e a drenagem subglótica são 2 factores importantes na prevenção da aspiração nos doentes ventilados.

(*3) Papel do pH gástrico: vários artigos (*Kollef, 2004 e Collard 2003*) reconheceram um aumento da incidência de PAV quando o pH gástrico é aumentado com o uso de inibidores do receptor tipo 2 de Histamina ou antiácidos. O efeito dos inibidores da bomba de prótons no risco de PAV ainda não foi adequadamente estudado, mas é biologicamente plausível que estes aumentem o risco de hemorragia gástrica.

Prod'hom et al (1994) comparou 3 estratégias na profilaxia da úlcera de stress (ranitidina, hidróxido de alumínio/hidróxido de magnésio antiácidos, e sucralfato). A incidência de pneumonia de início tardio foi significativamente mais baixa com sucralfato comparando com fármacos que alteram o pH (5 vs 16% com antiácidos e 21% com ranitidina). Os doentes nos quais se administrou sucralfato, apresentaram um pH gástrico médio mais baixo e a colonização gástrica foi menos frequente, comparado com os outros grupos. Contudo, os doentes tinham pH maior que 4, foram avaliados separadamente, os doentes que usaram sucralfato, ainda assim, exibiram menor taxa de colonização gástrica, sugerindo que o sucralfato pode possuir actividade antibiótica intrínseca. Há tendência para o aumento da hemorragia gástrica nos doentes que tomam sucralfato comparando com os que usam antiácidos ou ranitidina (10, 4 e 6% respectivamente), mas a diferença não foi estatisticamente significativa.

Em 2008, a Society of Healthcare Epidemiology e a Infectious Diseases Society of America, recomendou que inibidores do receptor tipo 2 de Histamina e os inibidores da bomba de prótons deveriam ser evitadas em doentes que não tenham elevado risco de desenvolverem úlcera de stress ou gastrite de stress.

(*4) Tradicionalmente pensa-se que os circuitos do ventilador estão relacionados com o desenvolvimento de PAV, como é evidenciado pela comum colonização destes circuitos com um grande número de microorganismos. Contudo, segundo *Dean Hess et al (2009)*, estes

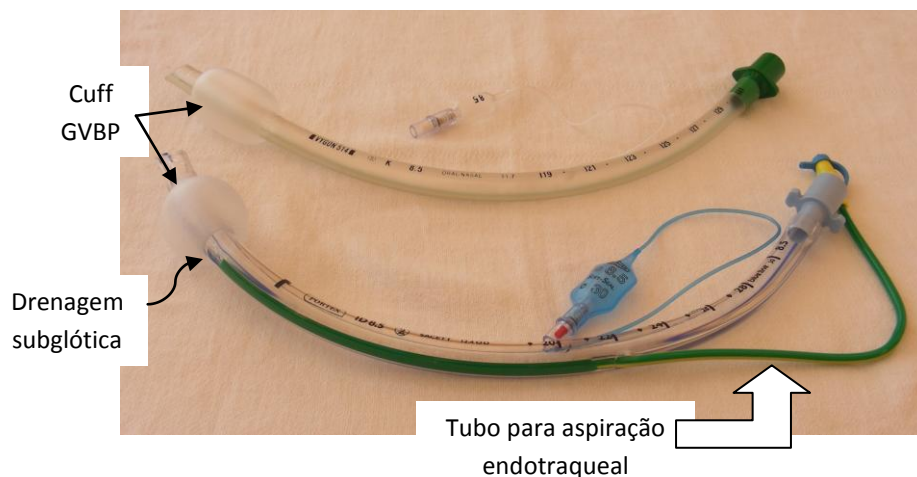
microorganismos usualmente provém do doente e não do meio exterior, sugerindo que é o doente que contamina o circuito e não o inverso. Sendo assim, a PAV não está relacionada com o circuito do ventilador, desde que as práticas para o controlo de infecções sejam seguidas.

Durante muitos anos, circuitos de ventilador eram mudados diariamente numa tentativa de baixar o risco de infecção; em muitos hospitais, eles ainda são mudados a cada 2-3 dias. *Dean Hess et al (2009)*, defende que mudar os circuitos não é um processo vantajoso, particularmente em doentes críticos. A taxa de incidentes graves que podem ocorrer durante a mudança do circuito é desconhecida e provavelmente nunca foi estudada.

A mudança de circuitos também é cara e actualmente, segundo o mesmo estudo, existem evidências para recomendar a mudança dos circuitos a cada 7 dias, a não ser que apareça sangue ou secreções nos tubos.

Nota: A pressão no tubo deve estar entre 18 a 25 mmHg. Uma pressão acima de 18 mmHg evita a fuga de ar (o ar escapa a volta do cuff do ETT) e reduz a aspiração a volta do cuff. Contudo, a Pressão do cuff não deve ultrapassar os 25 mmHg porque pode aumentar o risco de necrose por pressão no local onde o cuff entra em contacto com a mucosa (*Anoop Nambiar et al 2009*).

Os cuff são classificados como: GGBP - grande volume, baixa pressão (são a maioria) ou baixo volume, alta pressão.



Fotografia 1 - Tubos endotraqueais (ETT) de GVBP - ETTs que combinam um cuff GVBP com drenagem subglótica, desenvolvidos para reduzir a incidência de PAV.

Num estudo com 280 doentes sob ventilação mecânica, nos doentes tratados com tubo endotraqueal de grande volume/baixa pressão com drenagem subglótica, demonstrou-se uma menor incidência de PAV, comparativamente nos quais se utilizou ETT tradicional (8 versus 22%) (*Anoop Nambiar et al 2009*).

Os tubos endotraqueais com cuff grande volume/baixa pressão – são tubos endotraqueais com dispositivos para regular a pressão do cuff, que acabam por regulá-la para uma pressão menor do que a habitualmente utilizada. Estes dispositivos não têm demonstrado grandes resultados clínicos (diminuir a PAV, mortalidade na UCI e na mortalidade hospitalar) (*Anoop Nambiar et al 2009*).

Biofilme – Após horas de intubação é possível que as bactérias adiram a parede interna do ETT, mesmo utilizando um revestimento com antibiótico (gentamicina). O biofilme deixa o lúmen do ETT mais estreito e, segundo *Anoop Nambiar (2009)*, pode contribuir para PAV. São necessários mais estudos para esclarecer o impacto da prevenção do aparecimento do biofilme no sucesso clínico.

Os agentes etiológicos e o prognóstico da pneumonia são diferentes consoante a duração do internamento. “Quando surge nos primeiros 4 dias de ventilação mecânica os

agentes etiológicos mais encontrados são *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* e, quando aparece após o 5º dia, *Staphylococcus aureus* metilino-resistente, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp* e *Enterobacter spp*”. Documento de Consenso da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos (Filipe Froes et al 2005).

A Tabela 3 expõe a prevalência e a mortalidade dos principais patógenos envolvidos na PAV.

Tabela 3 – Microorganismos mais frequentemente isolados em 398 doentes com PAV utilizando aspirado e/ou culturas do LBA e as taxas de mortalidade correspondentes

<i>Microorganismo</i>	<i>Prevalência</i>	<i>Mortalidade</i>
<i>MRSA</i>	59(14.8)	19 (32.2)
<i>P Aeuruginosa</i>	57 (14.3)	16 (28.6)
<i>Outros Staphylococcus spp</i>	35 (8.8)	8 (22.9)
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	13 (3.3)	3 (23.1)
<i>Enterobacter</i>	13 (3.3)	1 (7.7)
<i>Escherichia Coli</i>	13 (3.0)	3 (25.0)
<i>Acinetobacter</i>	8 (2.0)	4 (50.0)
<i>Nenhum destes microorganismos foi identificado</i>	146 (36.7)	29 (19.9)
<i>Não foi realizado cultura no LBA* ou no aspirado traqueal</i>	25 (6.3)	9 (36.0)
<i>LBA* ou aspirado endotraqueal identificado como “negativo”</i>	30 (7.5)	8 (26.7)

Os valores apresenta-se sob a forma de %
*Broncofibroscópica ou não broncofibroscópica

Retirado do Documento de Consenso da SPCI (Filipe Froes 2005)

Por outro lado, a sua prevalência é difícil de estimar, uma vez que o tipo de doentes avaliados e os critérios de diagnóstico utilizados variam segundo os estudos. Assim, são apontados valores entre 6 e 52% nos diferentes trabalhos. Esta variabilidade de números revela a dificuldade em fazer um correcto diagnóstico de pneumonia. Podemos apontar como factores que tornam difícil o diagnóstico da PAV: a presença de patologias prévias graves com aspectos clínicos e radiográficos que podem confundir-se com pneumonia, o grande

número de falsos positivos (principalmente por bacilos Gram negativos e a maior parte das vezes trata-se de colonização) em algumas técnicas de diagnóstico utilizadas com frequência, como o ATB, e a incerteza sobre a capacidade diagnóstica baseada em critérios clínicos, que são variáveis, não havendo características específicas de infecção causada por qualquer microorganismo patogénico, radiográficos e de culturas de aspirados endotraqueais.

A PAV associa-se a elevada morbidade, com prolongamento do tempo de internamento, dificuldade de desmame do ventilador e aumento de custos. “A sua mortalidade é também elevada, variando de 24 a 70% segundo os vários estudos, aumentando o risco de morte 2 a 10 vezes por cada dia de entubação e ventilação mecânica”. *Torres A et al 1999 e Heyland DK et al 1999*. Embora a taxa de mortalidade para estes doentes seja elevada, nem todas as mortes são causa directa da infecção. “Estima-se que entre um terço a metade das mortes de doentes com pneumonia adquirida em hospital são resultado directo da infecção, mas a taxa de mortalidade pode ser superior se estiver presente bacteriemia ou se o agente etiológico for a *Pseudomonas Aeruginosa*, o *MRSA* ou o *Acinetobacter*” *Froes F, Paiva JA, Piedade Amaro, Baptista JP et al (2005) Documento de Consenso sobre Pneumonia Nosocomial*, tal como se verifica na tabela 3. Verificou-se ainda que o prognóstico da PAV e da pneumonia intra hospitalar são diferentes consoante a duração do internamento. Os casos de pneumonia de aparecimento precoce, até ao 4º dia de internamento, apresentam melhor prognóstico e maior probabilidade de infecção por microorganismos sensíveis. Desta diferença de microorganismos hospitalares, derivam os conceitos de pneumonia de aparecimento precoce e de pneumonia de aparecimento tardio (Tabela 1 e 3).

A tabela 4 expõe a estratégia de prevenção para a PAV.

Tabela 4 – Estratégias de prevenção para a PAV

ESTRATÉGIAS GERAIS

- **Conducta activa de vigilância da PAV**
- **Aderir as guidelines de higiene das mãos publicadas pelo “Centers for Disease Control and Prevention or the world health organization”**
- **Uso de ventilação não invasiva sempre que possível**
- **Minimizar a duração da ventilação**
- **Educar o pessoal de saúde que trata de doentes ventilados acerca da PAV.**

ESTRATÉGIAS PARA PREVENIR ASPIRAÇÃO

- **Manter os doentes**
- **Prevenir a distensão gástrica**
- **Prevenir a extubação não planejada e a reintubação**
- **Utilizar um tubo endotraqueal com cuff com sucção subglótica (*1)**
- **Manter uma pressão endotraqueal no cuff de pelo menos 20 cmH2O.**

ESTRATÉGIAS PARA REDUZIR A COLONIZAÇÃO DO TRACTO

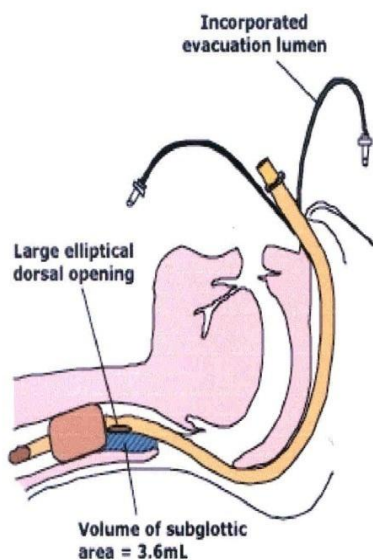
- **Entubação orotraqueal é preferível a nasotraqueal.**
- **Evitar o bloqueio dos receptores de histamina e inibidores da bomba de prótons nos doentes que não estejam em risco de desenvolver uma úlcera ou gastrite de stress**
- **Efectuar a higienização oral regularmente com solução antiséptica**

ESTRATÉGIAS PARA MINIMIZAR A CONTAMINAÇÃO DO EQUIPAMENTO UTILIZADO NO CUIDADO DOS DOENTES QUE RECEBEM VENTILAÇÃO MECÂNICA

- **Utilizar água estéril para limpar o ventilador.**
- **Remover a condensação dos circuitos do ventilador. Manter os circuitos fechados do ventilador durante a remoção do condensado.**
- **Trocar os circuitos do ventilador**
- **Arrumar e desinfectar apropriadamente o ventilador.**

Retirado e traduzido do artigo de Thomas M File, Jr, MD (2009)

Device for continuous aspiration of subglottic secretions



Representation of a specially designed endotracheal tube that permits the drainage of subglottic secretions. Hi-Lo EVAC tube (Mallinckrodt). Redrawn from Valles, J, Artigas, A, Rello, J, et al, *Ann Intern Med* 1995; 122:179.

A aspiração subglótica contínua também reduziu significativamente a incidência de PAV, o tempo de permanência na UCI e o uso de antibiótico nos doentes que tiveram ventilação mecânica superior à 48h após cirurgia ao coração.

Kollef (2008), realizou um estudo com 2003 doentes, no qual utilizou tubos endotraqueais recobertos com prata. Estes tem a vantagem de atrasar a ocorrência de PAV e reduzir sua frequência nos doentes entubados por mais de 24h. No entanto, não se provou que estes tubos possam diminuir o tempo de entubação, a permanência na UCI, a mortalidade e a frequência ou severidade de eventos adversos.

(*1) – Figura 1 - Drenagem subglótica: A drenagem das secreções subglóticas pode diminuir o risco de aspiração e por isso diminuir a incidência de PAV.

Uma metanálise realizada por *Dezfulian (2005)*, envolvendo 896 doentes entubados, estudou o efeito da drenagem subglótica na incidência de PAV. O uso da aspiração subglótica contínua (CASS), recorrendo a tubos endotraqueais especialmente desenvolvidos (ver figura ao lado), reduziu a incidência de PAV em quase metade (ratio de risco 0.51). O efeito da CASS em limitar a PAV foi ainda mais pronunciado nos doentes ventilados por mais de 72h.

De qualquer maneira, o rápido início de um tratamento antibiótico adequado (tipo e dosagem) é crucial, já que a antibioterapia inadequada tem sido identificada como um factor de mau prognóstico. Assim sendo, a importância de estabelecer adequadas técnicas diagnósticas é evidente e a utilização de meios invasivos no diagnóstico da PAV tem sido controversa.

O presente trabalho planeia expor os diversos resultados obtidos na investigação realizada nesta área.

Este trabalho tem como objectivo abordar as evidências recentes de quais as vantagens e desvantagens das diferentes técnicas de diagnóstico na pneumonia associada ao ventilador.

A metodologia consistiu, basicamente, na procura de evidência científica recente do valor das técnicas de diagnóstico. Para tal, efectuou-se uma pesquisa em revistas científicas, nomeadamente a Chest, Revista Portuguesa de Medicina Interna, Am J Respir, Crit Care Med, Thorax, Ann International Med, New England J Med, Crit Care Med, J Thorac Cardio Surg e Am Rev Respir Dis.

A pesquisa, inicialmente, limitou-se a artigos contidos entre 2000 a 2009, na língua inglesa e portuguesa; posteriormente, por valor histórico ou científico relevantes, incluíram-se artigos publicados antes de 2000.

Foi também consultado o Documento de Consenso sobre Pneumonia Nosocomial editado em Novembro de 2005 pela SPP e a SPCI.

As técnicas diagnósticas estão subdivididas em:

Tabela 5 – Classificação das Técnicas Diagnósticas		
<u>TÉCNICAS NÃO</u> <u>INVASIVAS</u>	<u>TÉCNICAS INVASIVAS</u>	
	Broncoscópicas	Punção transtorácica
Aspirado endotraqueal	Escovado brônquico protegido e ocluído	
Escovado brônquico sem Broncofibroscópio	Lavado bronco-alveolar <ul style="list-style-type: none"> • LBA – C (convencional) • LBA - P (protegido) 	
Lavado bronco-alveolar e mini-LBA		

Retirado do Tratado de Pneumologia. Maria João Gomes e Renato Sotto-Mayor. (2003)

Todos os doentes com suspeita de PAV devem ser submetidos a realização de colheita de amostras do tracto respiratório inferior com subsequente análise microscópica, cultura e teste de sensibilidade aos antibióticos. Apenas os germes patogénicos pulmonares devem ser contabilizados (o *Staphylococcus Epidermidis*, a maioria dos bacilos Gram positivos, excepto os *Actinomyces* e *Nocardia* e os *Enterococcus spp* não devem ser contabilizados) (Marin H Kollef, MD et al 2009).

As técnicas para colectar secreções das vias aéreas incluem o aspirado traqueobronquico, o escovado brônquico protegido e lavado bronco-alveolar (LBA), cada

um destes métodos pode ser feito, quer através de um broncofibroscópio, quer às cegas usando um cateter endobrônquico.

O estudo realizado por *Maurício Valencia and Antoni Torres (2009)*, aconselha o uso de culturas quantitativas de secreções respiratórias em vez das qualitativas porque as primeiras podem discriminar melhor a diferença entre colonização e infecção.

Papazian, em 1995, realizou um estudo com 38 doentes, concluindo que a precisão do diagnóstico para culturas quantitativas era superior nas amostras colhidas por aspirado traqueobronquico, seguida por (em ordem decrescente de precisão) LBA, mini-LBA e EBP. Contudo, num outro estudo envolvendo 1240 doentes, *Berton et al (2008)* concluiu que as culturas quantitativas não alteraram a mortalidade, os dias de ventilação mecânica ou o tempo de permanência na UCI quando comparadas com as culturas semi-quantitativas. Apesar destes resultados as culturas quantitativas continuam a ser úteis para a escolha do antibiótico mais apropriado.

Os resultados das culturas semiquantitativas podem ser classificadas em: crescimento intenso, crescimento moderado, escasso crescimento ou sem crescimento. Ainda não foi consensualmente estabelecido o resultado a partir do qual se considera que o doente tem PAV. No entanto, é razoável considerar que uma cultura semiquantitativa com crescimento moderado ou crescimento intenso como provável PAV (*Marin H Kollef, MD et al 2009*).

Quando comparado com as culturas quantitativas, as semiquantitativas, tem menos probabilidade de distinguir doentes com vias aéreas colonizadas, daqueles com PAV. Como resultado, origina mais falsos positivos, o que leva a terapias inapropriadas.

Estas técnicas incluem o aspirado traqueobronquico, o escovado bronquico protegido e ocluído sem broncofibroscópio, o lavado broncoalveolar e o mini-lavado broncoalveolar sem broncofibroscópio e têm a vantagem de poderem ser realizadas por não broncofibroscopistas, terem um custo mais baixo do que com broncofibroscopia, menor compromisso nas trocas gasosas e possibilidade de serem feitos em doente com tubo endotraqueal ou traqueostomia.

A necessidade de procedimentos invasivos capazes de serem executados em pouco tempo tem sido um obstáculo para os médicos. Mais ainda, em estudos controlados, assim como em práticas clínicas, o resultado dos procedimentos às vezes falha na alteração da antibioterapia e não melhora necessariamente o prognóstico. Como resultado, outras abordagens menos invasivas, incluindo o mini-LBA e o EBP cego, foram desenvolvidas para obterem germens do tracto respiratório inferior.

As desvantagens estão relacionadas com o erro inerente a qualquer procedimento realizado às cegas e com a contaminação do cateter nas paredes do tubo endotraqueal.

O efeito da terapêutica antibiótica no diagnóstico de PAV depende de quando se iniciou o tratamento. Em modelos experimentais, *Wermert D (1998)*, concluiu que a terapêutica antimicrobiana recente (definida como terapia iniciada em <24h) diminuiu a precisão das culturas do tecido pulmonar, do EBP, LBA e ATB no diagnóstico da PAV provada histologicamente. Um estudo (*Montravers PH 1993*) demonstrou que a administração de antibióticos para tratar doentes com suspeita de PAV diminuiu o número de microorganismos recolhidos pelo EBP subsequente. Por isso, executar culturas quantitativas do tracto respiratório após o início da antibioterapia pode levar a resultados falsos positivos.

Em contraste, “o uso da terapêutica antibiótica corrente (definida como iniciada <72h) parece ter menos efeito na precisão do LBA e da EBP no diagnóstico de PAV. Em geral o LBA parece ser menos afectado que outras técnicas quantitativas” (Torres A et al, 2000).

Aspirado traqueobronquico

Refere-se à sucção não protegida de secreções respiratórias.

O aspirado traqueobronquico consiste na introdução, às cegas, de um cateter esterilizado através do tubo endotraqueal, seguida de aspiração suave das secreções traqueais, exame directo (coloração com Gram) e culturas qualitativas ou quantitativas. Quando o doente não possui secreções, instilam-se 5 cc de soro fisiológico através do tubo endotraqueal e aspira-se posteriormente, sendo necessária a recuperação mínima de 1 ml de aspirado (Maria João Marques Gomes e Renato Sotto-Mayor 2003, *Tratado de pneumologia*).

Tem uma área de colheita pequena, com uma quantidade de secreções variável. A possibilidade de contaminação é máxima.

Apesar da sensibilidade desta técnica em vários estudos efectuados, a especificidade da mesma não é elevada. Aceita-se como positiva se houver contagem de colónias $\geq 10^6$ UFC/ml. Com um limiar de 10^6 UFC/ml ou superior, a sensibilidade deste método para a presença de pneumonia variou de 38-82%, com uma especificidade de 72-85% (*Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia, 2005*).

No estudo realizado por Papazian e seus colaboradores, “nos doentes com pneumonia documentada por histologia, o aspirado endotraqueal tinha uma sensibilidade de 82%, mas uma especificidade de apenas 27%” (Papazian L, Thomas P, Garbe L, et al, 1995).

O valor diagnóstico de culturas quantitativas do aspirado endotraqueal varia com a quantidade de bactérias e o uso anterior de antibioterapia. *Marquette et al (1995)* reportou que a sensibilidade do aspirado endotraqueal quantitativo é de 55% enquanto a especificidade é 85%, usando a histologia como referência. A precisão do aspirado endotraqueal depende do limiar de detecção empregue. Quando se reduz o limiar de 10^6 para 10^5 UFC/ml resulta numa sensibilidade de 63% e especificidade de 75%.

Souweine et al (1998), sugeriu que se fossem administrados antibióticos antes do procedimento o limiar do EBP e da LBA deveria ser diminuído para 10^2 UFC/ml e 10^3 UFC/ml, respectivamente.

Cook e Mandell (2000) reviram 9 artigos publicados nos quais as culturas foram obtidas por aspirado traqueobronquico. Infelizmente, em todos os novos estudos, os doentes que estavam a receber antibioterapia não foram excluídos quando o ATB foi efectuado. Três estudos usaram culturas qualitativas para o diagnóstico da PAV; os restantes 6 usaram culturas quantitativas. Os limiares variaram de $>10^5$ UFC/ml em 2 estudos até $>10^6$ UFC/ml em 4 estudos. Vários limiares foram avaliados, 10^6 foi considerado o cutt-off óptimo para o aspirado traqueobronquico. Eles ainda concluíram que os dados compilados em pouco menos de 600 doentes eram tão diversificados que os estudos sobre o uso desta técnica diagnóstica eram insuficientes para gerar uma conduta.

A natureza multifocal da PAV sugere que o LBA e o ATB podem fornecer amostras mais representativas do que o EBP, que retira amostras somente de um segmento brônquico (*Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia 2005*).

Os métodos utilizados para tentar aumentar a especificidade das culturas do aspirado traqueobronquico incluem as culturas quantitativas e semiquantitativas e a detecção de fibras

de elastina. “Esta detecção é realizada através do uso de hidróxido de potássio a 40 %, a qual foi proposta como um método rápido e económico de demonstração da destruição do parênquima pulmonar, entretanto, não é um indicador seguro de pneumonia, não sendo, por isso, recomendado” (*Maria João Marques Gomes e Renato Sotto- Mayor, 2003. Tratado de pneumologia*).

Em doentes entubados e com suspeitas de pneumonia adquirida em hospital, as secreções das vias respiratórias inferiores são facilmente obtidas com aspirado traqueobronquico. Alguns estudos (*Mauricio Ruiz, et al. 2000, Marquette, C. H., H. Georges, F. Wallet, et al. 1993 e Salata R, et al. 1987*) examinaram a sua utilidade em doentes com PAV. No estudo realizado por Salata e seus colaboradores, um resultado negativo na coloração de Gram para o material obtido por ATB sugeriu que a pneumonia não era a causa dos infiltrados pulmonares e da febre.

As culturas bacterianas do ATB são raramente negativas em doentes ventilados com febre, e um grande número de falsos positivos colocam problemas no diagnóstico, uma vez que a maior parte trata-se de colonização, assim a mera descoberta de um potencial patogeneo no aspirado endotraqueal não pode determinar se o organismo é de facto o patogeneo ou se simplesmente colonizou as vias áreas inferiores. A maioria dos estudos (*Marquette, C. H., H. Georges, F. Wallet, et al. 1993 e Consensus Statement of the American Thoracic Society 1995*) realizados nesta área demonstraram que quando a PAV está presente, os patogeneos etiológicos estão geralmente contidos no ATB, embora o organismo predominante possa não ser definido e por isso mais organismos colonizadores possam também estar presentes. Por isso, “as culturas do ATB não quantitativas permitem ao clínico excluir certos germens, a menos que o doente tenha sido tratado previamente com antibióticos” (*Consensus Statement of the American Thoracic Society, 1995*).

Adicionalmente, as culturas do ATB podem fornecer informações sobre a sensibilidade aos antibióticos, que depois pode ser utilizada para avaliar a potencial eficácia de qualquer terapêutica empírica antibiótica que tenha sido seleccionada.

Nem todos os estudos têm demonstrado o valor das técnicas invasivas no diagnóstico da PAV, entretanto, Ruiz e seus colaboradores, compararam culturas quantitativas do ATB com EBP e LBA dirigidos por BFR, e verificaram que o campo diagnóstico com técnicas invasivas e não invasivas para a PAV é similar. (Ruiz M, Torres A, Ewig S, et al. 2000).

Wu CL et al (2002) afirma que os resultados das culturas endotraqueais correlacionam-se bem com o EBP e o LBA em 48 doentes suspeitos de terem PAV.

No estudo realizado por Papazian L et al, em doentes ventilados com clínica de pneumonia, o aspirado distal cego, quando comparado com o escovado protegido através de broncofibroscopia e o mini-LBA (10 ml), foi encontrado uma concordância de 92% nos resultados (Papazian L, Thomas P, Garbe L, et al, 1995).

Escovado brônquico protegido

Refere-se à passagem do cateter dentro das vias aéreas distais e extrusão de uma pequena escova para colheita de secreções.

Também tem uma área de colheita pequena, com uma quantidade de secreções que varia de 0.01 a 0.001 ml. A contaminação é mínima.

No escovado brônquico protegido introduz-se o cateter protegido através do tubo endotraqueal até se sentir resistência; depois retira-se um pouco e avança-se a escova interna 2 a 3 cm além da extremidade do cateter exterior, extraindo a rolha protectora; com a rotação

da escova, colhem-se secreções e, seguidamente, esta é retirada para o interior do cateter externo; posteriormente, coloca-se a escova numa solução salina estéril e são realizadas culturas quantitativas, sendo o limiar de 10^3 considerado significativo.

A sensibilidade do ATB às cegas, mini-LBA cego e EBP cego são de 74-97, 63-100 e 58-86%, respectivamente. A especificidade destes métodos tem variado de 74-100%, 66-96% e 71-100%, respectivamente. Em geral estas técnicas fornecem dados similares aos das amostras colhidas broncoscopicamente. (*Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia 2005*).

A quantidade de fluído de lavagem instilado e a quantidade aspirada podem levar a uma tremenda variação na quantificação medida por UFC/ml. Num estudo de EBP, cerca de 40% dos gérmens respiratórios aumentam suficientemente em alguns dias para atingirem o limiar de diagnóstico (*Shigeki Fujitani 2006*). O mesmo autor demonstrou que procedimentos não broncofibroscópicos (LBA incluindo o mini-LBA e o PBS às cegas) precisam ser estandardizados e avaliados em ensaios clínicos. Até lá, o uso de culturas do ATB sem a necessidade de quantificação é certamente uma abordagem razoável e legítima para os clínicos.

LBA e mini-LBA

O LBA utiliza a instilação e aspiração seqüencial de uma solução fisiológica dentro de um subsegmento pulmonar através de um cateter ou broncoscópico encravado nas vias aéreas. “É necessário a recuperação de pelo menos 2 ml de lavado para o exame microbiológico.” (*Maria João Marques Gomes e Renato Sotto - Mayor 2003 - Tratado de pneumologia*).

A quantidade de secreções obtida é superior a 1 ml. A contaminação é moderada. A concentração bacteriana considerada significativa é de 10^3 a 10^4 UFC/ml nas culturas quantitativas. A sua sensibilidade é estimada em 63 a 100% e a sua especificidade em 66 a 96 % (*Maria João Marques Gomes e Renato Sotto-Mayor -2003 Tratado de pneumologia*).

O mini-LBA tem precisão diagnóstica similar às técnicas realizadas por broncofibroscopia, mas apresenta, assim como o EBP, uma especificidade ligeiramente inferior. “A sensibilidade do mini-LBA é de 63-100% e do EBP cego é de 58-86%; a especificidade para o mini-LBA é 66-96% e de 71-100% para o EBP cego. No entanto as técnicas não broncoscópicas podem falhar o diagnóstico de pneumonia quando esta se localiza no pulmão esquerdo” (*R. D. Hubmayr 2002*).

Marin H Collef et al (1998), realizou um estudo com 130 doentes ventilados mecanicamente e com suspeita de PAV. Nestes realizou mini-LBA. Sessenta (46.2%) dos doentes tiveram culturas de mini-LBA com pelo menos um germen que indicava potencialmente a suspeita de PAV (64 bactérias, 3 vírus e 2 fungos). Entre os 60 doentes com culturas microbiológicas de mini LBA, 44 (73.3%) foram classificados como recebendo antibioterapia inadequada (identificação de um microorganismo resistente a um regime antibiótico prescrito). O antibioterapia empírica ou a sua ausência manteve-se inalterada em 51 (39.2%) doentes, baseada nos resultados de cultura mini-LBA enquanto em outros 51(39.2%) doentes a AB se iniciou (7 doentes) ou o regime existente foi alterado (44 doentes). Nos restantes 28 (21.6 %) doentes a AB foi descontinuada. A taxa de mortalidade hospitalar destes 3 grupos foi estatisticamente diferente: 33.3%, 60.8% e 14.3% respectivamente ($p < 0.01$).

Estas técnicas, tal como o escovado, têm sido consideradas uma alternativa com boa relação custo-benefício às técnicas invasivas. Requerem pouca preparação técnica, são

rápidas, seguras, capazes de atravessar tubos endotraqueais muito finos (< 4 mm), proporcionam menos desconforto ao doente e são menos onerosas. Além disso, os efeitos laterais parecem ser mínimos ou, no máximo, similares aos da broncofibroscopia.

Uma limitação que lhe é apontada é a dificuldade em predizer que parte do pulmão está a ser analisada. No entanto, determinados autores consideram que na pneumonia nosocomial as bactérias podem ser encontradas em qualquer parte do pulmão, diminuindo assim essa limitação.

Os fundamentos para os procedimentos de diagnóstico não invasivos não estão bem estabelecidos. *Shigeki Fujitani et al (2006)* realizou um estudo similar ao de *Campbell et al (2000)* focando-se no factor de quantificação; excluiu um estudo que usava culturas qualitativas e adicionou 2 estudos publicados após o ano 2000. Os critérios de inclusão foram serem prospectivos e com dados explícitos na quantificação. O autor revela que, dentro do mesmo procedimento do LBA e do EBP cego, os cateteres usados foram diferentes. A recolha da amostra foi variável incluindo às cegas vs directa e protegida vs não protegido. Foi tido em conta que introduzir os cateteres às cegas numa área do pulmão sem infecção pode levar a resultados falsos negativos. A mini-LBA foi definida como uma LBA não broncoscópica no qual o volume de aspiração foi 25 ml ou menos. Para a mini-LBA, o volume para a instilação e a recuperação por aspiração foram altamente variáveis. Cinco estudos instilaram 25 ml ou menos, mas o volume de recuperação por aspiração ficou no intervalo de 1 a 4-8 ml (*Shigeki Fujitani 2006*). As culturas quantitativas utilizadas para o standard do LBA e do EBP por broncofibroscopia também foram variáveis. Como resultado, a sensibilidade e a especificidade, foram altamente variáveis.

Dado o acesso mais difícil, o custo mais elevado e a falta de evidência clara para estes procedimentos, o uso do aspirado endotraqueal como meio diagnóstico da PAV continua comum.

Uma nova perspectiva é dada por *Gibot e seus colaboradores*, que usaram uma técnica de immunoblot no fluído do LBA e descobriram que os níveis do receptor trigger solúveis expressos nas células mielóides (sTREM -1) eram um forte e independente indicador de pneumonia (odds ratio 41.5). Quando estiver disponível comercialmente este marcador acoplado com o critério clínico clássico e os resultados das culturas microbiológicas poderá ser uma ferramenta valiosa para aumentar a especificidade e manter a sensibilidade no diagnóstico de PAV.

Técnicas broncoscópicas

A broncofibroscopia permite a visualização directa da árvore traqueobrônquica e a possibilidade de realizar colheitas de secreções para estudo microbiológico, biópsias e citologias. Permite praticar diversas técnicas subsidiárias sendo as mais freqüentes o aspirado brônquico, o escovado brônquico protegido (EBP), ocluído ou não, e o lavado broncoalveolar convencional (LBA-C), que também pode ser protegido (LBA-P).

São realizadas culturas do material obtido e o crescimento bacteriano de espécimes é depois quantificado e a presença da pneumonia assim como a identificação do(s) patogénio(s) etiológicos é definida pela presença de algum com concentração acima do limiar predefinido (EBP $>10^3$ e LBA $>10^4$ ou 10^5 [UFC/ml]). Uma meta-análise realizada por *Daren K. Heyland 1999*, investigou se um único limiar de diagnóstico pode ser aplicado a todos os subgrupos de doentes. Os resultados deste estudo sugerem que o uso de um limiar de concentração predeterminado para ambas, EBP e LBA, pode não ser apropriado em todos os ajustes clínicos e que incorporar a probabilidade clínica de acontecer pneumonia na avaliação pode aumentar significativamente a especificidade e sensibilidade dos testes.

Daren K. Heyland (1999) estudou, por broncofibroscopia, 92 doentes ventilados mecanicamente com suspeita clínica de PAV e comparou-os com 49 doentes com suspeita clínica de PAV nos quais não se realizou broncofibroscopia. Depois dos resultados da broncofibroscopia se tornarem disponíveis, o diagnóstico de PAV foi considerado muito menos provável ($p<0.001$), a confiança no diagnóstico aumentou ($p=0.03$) e o nível de conforto com o plano de tratamento aumentou ($p=0.02$). Os doentes diagnosticados por broncofibroscopia, comparativamente aos doentes nos quais não se realizou esta técnica de

diagnóstico, tiveram uma antibioterapia mais curta (31/92 vs 9/49, $p=0.05$) e houve mais doentes nos quais se parou o tratamento antibiótico (18/92 vs 3/49, $p=0.04$). A duração da ventilação mecânica e o tempo de permanência na UCI foi similar nos dois grupos mas a mortalidade foi inferior no grupo diagnosticado com escovado brônquico protegido por broncofibroscopia ou LBA (18.5% vs 34.7%, $p=0.03$).

Existem poucas contraindicações absolutas para o uso da broncofibroscopia. Elas incluem falta de experiência com o manuseamento do equipamento ou de condições físicas. As contraindicações deste procedimento estão listadas na tabela 6.

Tabela 6 - Contraindicações para broncofibroscopia

- **Arritmia**
- **Hipoxemia refractária**
- **Enfarte do miocárdio recente ou angina instável**
- **Creatinina plasmática >3.0 ***
- **Plaquetas < 50.000 ***
- **Coagulopatias não corrigidas ou hemorragia**
- **Obstrução da veia cava superior *◇**
- **Hipertensão pulmonar severa***
- **Instabilidade do pescoço ou imobilidade da coluna cervical ■**
- **Limitação da movimentação da articulação temporomandibular ■**
- **Gravidez ▲**

*Contraindicação relativa para biópsia mas não para inspeção

■ Contraindicação apenas para broncofibroscopia rígida

▲ Broncofibroscopia pode ser utilizada durante a gravidez, no entanto a medicação deve ser vista com cuidado devido ao potencial risco de toxicidade materno-fetal

◇ Risco relativo de sangramento com biópsia nesta causa ainda não foi bem definido

Retirado e traduzido de Michael R. Silver e Robert A. Balk (1995).

A broncofibroscopia também está implicada em algumas complicações (tabela 7). Embora as mesmas tenham uma baixa prevalência (tabela 8). No estudo citado por *William J. Fulkerson, M.D. (1984)*, das 24.521 broncofibroscopias estudadas, metade das complicações estavam associadas com a prémedicação ou a anestesia tópica. No entanto, a incidência de hemorragia ou pneumotórax após biópsia transbronquica em doentes ventilados, pode chegar a 20% (*Michael R. Silver e Robert A. Balk 1995*).

Tabela 7 - Complicações associadas a Broncofibroscopia	
•	Hemorragia
•	Pneumotórax
•	Broncoespasmo e laringoespasmo ▲
•	Tosse
•	Hipoxémia e dispneia
•	Arritmias cardíacas
•	Febre e infecção ■
•	Hipoventilação
•	Alterações hemodinâmicas (Reacção vasovagal, hipotensão)
•	Reacção local à anestesia

Retirado e traduzido de Michael R. Silver e Robert A. Balk (1995).

▲ *Djukanovic (1991)* sugeriu que quando ocorre um broncoespasmo induzido broncoscopicamente, a sua severidade parece ser proporcional a severidade da hiperreactividade brônquica.

■ *Spach et al (1993)* analisou a transmissão da infecção por broncofibroscopia. Foram isolados 96 microorganismos – a maioria *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium*

atípicas e *Pseudomonas*. Standiford TJ et al(1991) demonstrou que a libertação de citocinas endógenas e o Factor de Necrose Tumoral α na circulação sistémica podem ser responsáveis pela febre.

Tabela 8 - Incidência das complicações da broncofibroscopia e da biópsia transbrônquica

	Broncoscofibroscopia	Broncofibroscopia e biópsia
Complicações Major	0.08	2.0
Morte	0.01	0.2
Pneumotórax	--	5.5
Hemorragia (>50 ml)		
- Doente “normal”	--*	1-4
- Doentes imunocomprometidos	--	25
-Doentes urêmicos	--	45

*Dados não disponíveis para uma hemorragia severa depois da biópsia endobrônquica.

Retirado e traduzido de Willian J. Fulkerson, M.D. (1984).

ESCOVADO BRÔNQUICO PROTEGIDO E OCLUÍDO

O *escovado brônquico protegido e ocluído* consiste na colheita de secreções do tracto respiratório inferior através de um cateter, o qual é inserido através do canal de trabalho do broncofibroscópio, após o seu encravamento no brônquio segmentar ou subsegmentar a estudar e tem a vantagem de ser feito através de um cateter telescópico protegido e ocluído distalmente por um tampão de polietilenoglicol. Este tampão é destacável no local onde se pretende fazer a colheita, sendo o material facilmente absorvido. Dentro deste cateter encontra-se uma escova onde aderem as secreções respiratórias. Assim, “evita-se a contaminação através do canal do broncofibroscópio, que poderia conter flora da orofaringe.

O material colhido é imediatamente colocado num frasco com 1 cc de lactato de Ringer, devendo de imediato ser processado”. É imprescindível a determinação de culturas quantitativas para poder diferenciar os microorganismos patogénicos dos contaminantes. (Maria João Marques Gomes e Renato Sotto-Mayor 2003).

O uso do escovado brônquico protegido ou LBA por broncofibroscopia podem ser os métodos mais precisos para diagnosticar PAV. Nos primeiros artigos foram sugeridas sensibilidades e especificidades muito altas (89.9 e 94.5% para o escovado e 53.3-100% e 98.6 para a LBA, respectivamente). Em estudos mais recentes (Daren K. Heyland 1999 e Timsit JF 1995) esta precisão foi questionada nos doentes que receberam antibióticos antes da broncofibroscopia.

Culturas quantitativas de amostras colhidas por EBP têm utilizado um limiar de diagnóstico de 10^3 UFC/ml ou superior. A sensibilidade e especificidade varia de 33-100% e de 50-100%, respectivamente. O EBP aparenta ser mais específico do que sensível e um resultado positivo aumenta muito a probabilidade da pneumonia estar presente (*Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia 2005*).

Dada a natureza de difusão bilateral da PAV e a predominância em alguns segmentos do pulmão, o LBA às cegas e o EBP podem ser tão precisos como as amostras broncofibroscópicas nalguns doentes (*Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia 2005*).

Os falsos negativos podem ser devidos à colocação incorrecta do cateter num segmento não afectado por processo pneumónico, a amostra ter sido obtida depois do início de antibioterapia ou a própria técnica ter sido realizada numa fase inicial da infecção em que a carga bacteriana é inferior à necessária para ter significado diagnóstico.

Uma desvantagem desta técnica é a utilização de um cateter cujo preço é elevado para além de ser necessário usar broncofibroscópio, aumentando ainda mais os custos.

A favor do EBP no diagnóstico de PAV

Será que uma estratégia de diagnóstico que incorpora testes invasivos leva a diferenças importantes no diagnóstico e prognóstico dos doentes quando comparado com os resultados de aspirados endotraqueais? Esta questão importante não pode ser respondida sem examinarmos questões relacionadas com a antibioterapia.

Daren Heyland (2002) defende que num doente com PAV, o mais importante para o prognóstico é a correcta instituição de antibioterapia empírica com espectro alargado. Contudo, a sua utilização exagerada ou indiscriminada implica o desenvolvimento de infecções por bactérias ou fungos multiresistentes. A primeira estratégia para prevenir infecções nosocomiais resistentes aos antibióticos é eliminar ou reduzir o seu uso desnecessário. O mesmo autor cita que recorrendo a broncofibroscopia com culturas quantitativas é mais provável estreitar o espectro da antibioterapia e/ou descontinua-la e o mesmo não pode ser dito das culturas quantitativas do ATB.

Segundo o mesmo autor, houve uma taxa de antibioterapia empírica inapropriada muito mais baixa no grupo submetido a testes invasivos (0.5% vs 13%, $p < 0.001$). É plausível que a diferença na mortalidade entre os dois grupos esteja menos associada à estratégia diagnóstica e mais correlacionada com a correcta escolha do antibiótico) e a potencial vantagem do uso de técnicas invasivas é que a antibioterapia pode ser instituída correctamente após estes testes diagnósticos. Isto pode reduzir o uso desnecessário de antibióticos de largo espectro, o qual poderia ter implicações clínicas importantes, como minimizar o aparecimento de microorganismos resistentes nas UCIs e reduzir os custos com antibióticos.

Contra o uso de EBP no diagnóstico de PAV

O EBP deveria preservar uma grande especificidade (devido ao duplo cateter e ao tampão de polietilenoglicol distal), por outro lado, tendo em conta a pequena quantidade de secreções colhidas (0.001 – 0.01 ml) é esperado que tenha uma sensibilidade relativamente limitada (*Santiago Ewig and Antoni Torres 2002*).

Os estudos clínicos que avaliaram o EBP têm resultados discordantes, com uma larga variação dos índices operativos, sendo que os falsos positivos e falsos negativos foram reportados em 10-40% dos casos. As razões para os falsos negativos incluíram erros de amostras colhidas em zonas diferentes do pulmão com PAV, tratamento antibiótico empírico e resultados borderline numa fase precoce da infecção. As razões para os falsos positivos incluíram contaminação da amostra durante a BFC ou no processo laboratorial, colonização e não por infecção ou bronquiolite.

Como resultado destes factos parece pouco provável que o EBP (e/ou LBA) possam ter vantagem sobre testes não invasivos em termos de prognóstico clínico.

LAVADO BRONCO-ALVEOLAR

O *lavado bronco-alveolar* começou a ser utilizado para o diagnóstico de infecção pulmonar no final da década de 80. Esta técnica, relativamente ao escovado, tem a vantagem de explorar uma área pulmonar muito maior. “Apresenta uma elevada sensibilidade e especificidade de 66 a 100%, sempre que se utilizam análises quantitativas. Apesar destes valores, existe um risco de não diagnosticar pneumonia em quase ¼ dos doentes e o diagnóstico ser incorrecto em cerca de 1/5 das situações” (*Maria João Marques Gomes e Renato Sotto-Mayor 2003 - Tratado de pneumologia*)

Culturas quantitativas das secreções do tracto respiratório inferior podem ser obtidas com ou sem broncofibroscopia. *R.D. Hubmayr (2002)* demonstrou que a precisão diagnóstica do EBP e do LBA guiados por broncofibroscopia tiveram uma sensibilidade e especificidade superior a 80% e sugere que o EBP é mais específico e o LBA mais sensível no diagnóstico de PAV. *Marquette et al(1995)* demonstrou que os resultados das amostras colhidas no mesmo local distavam entre elas um log e que a presença ou ausência de pneumonia foi alterada em apenas 13% dos doentes, sendo por isso, técnicas fiáveis.

Outra técnica microbiológica que tem sido desenvolvida é a pesquisa de agentes patogénicos intracelulares no LBA (≥ 5 % de neutrófilos ou macrófagos com agentes intracelulares no esfregaço corado com Wright-Giemsa). Esta técnica tem sido considerada muito específica (89 a 100 %) e com elevado valor preditivo positivo, mas não muito sensível (37 a 100 %).

A técnica do LBA-C consiste em encravar o broncofibroscópio num brônquio subsegmentar e através do canal do BF instilarem-se porções de 30-50 cc de soro fisiológico, aspirando de seguida com uma pressão de sucção baixa para evitar o colapso do brônquio. Normalmente recolhe-se cerca de 60% do líquido instilado. Para o processamento microbiológico são necessários 5 cc de cada porção instilada.

O LBA-P utiliza cateteres de Swan Ganz ou cateteres com balão insuflável na ponta e que permite a oclusão de um brônquio segmentar.

O estudo do LBA por broncofibroscopia tem um limiar de diagnóstico de 10^4 ou 10^5 UFC/ml. Este método apesar de ser reprodutível nem sempre consegue diagnosticar todas as bactérias, mesmo com uma quantidade acima do limiar de diagnóstico e quando repetido no mesmo doente, no mesmo local (*Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia 2005*).

O LBA demora mais tempo para a sua realização do que o escovado e pode ocasionar hipoxemia transitória, não sendo viável em doentes em ventilação assistida e com hipoxemia grave.

No estudo realizado por *Ribeiro JM, Gonçalves F, França C (2005)*, foram avaliadas 95 broncofibroscopias realizadas entre Junho de 1998 e Junho de 1999 na Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente do Hospital de Santa Maria. Nos 95 exames endoscópicos foram efectuadas 72 colheitas de secreções brônquicas, realizados 48 lavados bronco-alveolares e executadas 10 biópsias. As indicações mais frequentes para realização de BFC foram a presença de pneumonia (48 casos). Nos casos dos doentes submetidos a BFC com um diagnóstico clínico de pneumonia, a identificação de um agente infeccioso ocorreu em 32 exames, com modificação da antibioterapia em 26 casos. Foi considerado que a BFC teve um contributo significativo para o esclarecimento ou para a confirmação do diagnóstico definitivo em 32 hipóteses diagnósticas de pneumonia (identificação do agente infeccioso - nos cinco casos de pneumonia a *Pneumocystis carinii* apenas no LBA foi possível identificar o agente infeccioso); dos casos estudados procedeu-se ao diagnóstico em 6 casos de pneumonia, ainda não documentados previamente. Relativamente as complicações do procedimento neste estudo, foi referida a presença de hipoxemia transitória (ocorrência de uma pressão parcial de oxigénio - PaO_2 - inferior a 60 mmHg com uma duração inferior a 2 horas, com um nível de FiO_2 com que o doente se encontrava ventilado previamente à execução do exame) em 10 dos 95 exames endoscópicos realizados. Em nenhum caso foi registada a ocorrência de broncoespasmo, arritmias, hipotensão arterial, nem efeitos adversos associados à pré-medicação.

A confirmação do diagnóstico de PAV presume a identificação do agente infeccioso como critério diagnóstico adicional às restantes manifestações clínicas, laboratoriais e radiológicas de pneumonia, o que se verificou em 67% dos casos. Assim sendo, neste estudo

realizado na UCI do Hospital de Santa Maria, a rentabilidade da BFC na identificação do agente infeccioso foi semelhante à encontrada no estudo realizado por Gomes e seus colaboradores sobre o impacto do LBA no tratamento de doentes com pneumonia e falência terapêutica, que revelou em 45 dos 62 (72,6%) LBA efectuados o isolamento do agente infeccioso (*Gomes JCP, Pedreira WL, Araujo EA et al 2000*).

Estes resultados estão de acordo com a posição actual de que a colheita de escovados brônquicos protegidos ou LBA por BFC para análise microbiológica são estratégias válidas para a caracterização etiológica da PAV permitindo a instituição de antibioterapia específica dirigida por testes de sensibilidade antibiótica.

O estudo mais proeminente foi realizado por *Fagon et al (2000)* e ainda se mantém como uma referência no campo da PAV. Nesse estudo randomizado e multicêntrico que envolveu 413 doentes, uma estratégia de diagnóstico não invasivo (critérios clínicos, isolamento de microorganismos por culturas não quantitativas do ATB) foi comparada com uma estratégia de diagnóstico invasivo (EBP ou LBA por BFC com culturas quantitativas). Nos doentes em que se realizaram técnicas invasivas houve significativamente menos mortes aos 14 dias, menos disfunção orgânica e uma diminuição no uso de AB comparativamente aos nos quais se realizaram técnicas não invasivas.

Contudo, apesar dos resultados do estudo supracitado, o uso de procedimentos invasivos para o diagnóstico de PAV não foi aceite em larga escala como prática clínica.

No entanto, *Luna C, Videla A, Mattera J, et al (1999)* demonstraram que a mudança da antibioterapia baseada nos dados obtidos por LBA pode não influenciar o prognóstico. O estudo envolveu 132 doentes com suspeita clínica de pneumonia, nos quais foram administrados antibióticos antes e após LBA. Sessenta e cinco doentes tiveram um resultado positivo de LBA; destes 65, somente 16 (25%) recebiam terapêutica empírica adequada. A

taxa de mortalidade nos doentes que receberam terapêutica empírica inadequada foi extremamente alta (31/34, 91%), comparada com os que receberam a terapêutica empírica adequada (6/16, 38%). A taxa de mortalidade nos doentes que receberam terapêutica empírica inadequada ou nos que não receberam terapêutica foi também elevada (40/49, 81.6%). Quando os resultados da LBA estavam disponíveis, a taxa de mortalidade dos doentes a receber terapêutica adequada (21/37, 57%) foi similar à dos doentes que continuaram a receber terapêutica inadequada (2/5, 40%). Esta última comparação pode estar baseada no facto de os doentes que receberam terapêutica inadequada após a LBA continuaram a receber terapêutica inadequada porque estavam a ter resposta clínica e radiográfica. A autora ainda cita, que 23 doentes morreram antes dos resultados de LBA estarem disponíveis.

Carlos M Luna (1997) também tentou avaliar a utilidade da broncofibroscopia através de uma perspectiva terapêutica. Ele analisou, em 2588 doentes (destes apenas 132 doentes foram seleccionados para o estudo – doentes entubados, que receberam ventilação mecânica e desenvolveram um novo ou progressivo infiltrado na radiografia torácica depois de estarem hospitalizados por mais de 72h e que cumpriam pelo menos 2 dos critérios clínicos de PAV), durante 3 anos, se a terapêutica antibiótica era a mais adequada, usando dados de culturas obtidas por broncofibroscopia para definir a etiologia da PAV. Todos os doentes satisfaziam tanto as definições clínicas como as microbiológicas da PAV ($>10^4$ UFC/ml). Examinou a terapêutica em 3 pontos: antes do LBA (terapêutica empírica), imediatamente após-LBA (terapêutica empírica) e depois dos resultados do LBA e se os dados obtidos por LBA modificaram a terapêutica e quando esta mudança levou a resultados favoráveis. Foi confirmado que a terapêutica antibiótica adequada pode aumentar a sobrevida em doentes com PAV, mas só se for administrada desde o início da doença, num período de tempo em que os dados microbiológicos ainda não estavam disponíveis. Quando os resultados do LBA são conhecidos e documentam que a terapêutica empírica era inadequada, esta informação não

ajudou os doentes, porque a alteração para uma terapêutica mais adequada, nesta altura, foi associada a um aumento da mortalidade, assim como quando se continuou com a terapêutica inadequada. Por isso, mesmo que o LBA possa fornecer informação microbiológica precisa, os dados sugerem que não há grandes benefícios na selecção do antibiótico, e o resultado final da PAV só pode ser melhorado se a terapêutica empírica inicial for adequada e atempada (figura 2).

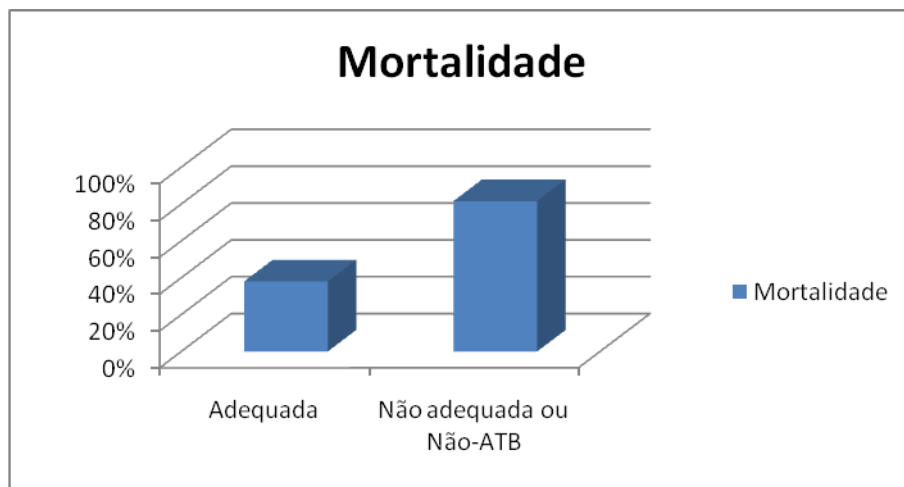


Figura 2: Para os 65 doentes com cultura por LBA+, foi avaliado o impacto da terapêutica inicial (período pré-LBA) no prognóstico. Os doentes que receberam terapêutica antibiótica empírica adequada tiveram uma taxa de mortalidade significativamente mais baixa do que os que receberam a terapêutica inadequada ou não receberam AB

Retirado e traduzido de: Carlos M Luna (1997)

No estudo de *Daren K. Heyland (1999)* a conclusão foi que em média o médico se sentia mais seguro com o seu diagnóstico e no plano de tratamento como uma consequência de ter informação da PBC ou LBA por broncofibroscopia. Verificou-se que a maioria dos doentes (72% dos doentes com broncofibroscopia e 76% dos doentes controlados) tiveram uma alteração na antibioterapêutica nos 5 dias posteriores à iniciação da terapêutica empírica.

Esta informação está de acordo com outros estudos já citados (*Fagon JY 1993 e Kollef MH 1998*) que documentam que a terapêutica empírica baseada em critérios clínicos em doentes suspeitos de terem PAV é frequentemente inadequada.

Como podem os resultados do estudo de *Daren K. Heyland (1999)* ser comparados com outras publicações que também estudaram os resultados obtidos com PBC ou LBA por broncofibroscopia?

Bontem et al 1997 estudou 132 doentes com suspeita clínica de pneumonia e que foram submetidos a PBC ou LBA ou ambos por broncofibroscopia. Na altura em que se realizou a broncofibroscopia, em 74 (53%) doentes realizou-se terapêutica empírica. Baseado nos resultados microbiológicos dos testes invasivos, a PAV foi provada em 72 casos (52%). Nestes doentes com diagnóstico confirmado de pneumonia, a terapêutica empírica foi modificada em 14 dos 40 casos (35%). Em 11 destes 14 casos, mudou-se de um antibiótico de largo espectro para um mais específico, baseado nos resultados da broncofibroscopia. No grupo que não tinha pneumonia (baseado no resultado negativo do teste) mas que já estavam sob terapêutica empírica, essa mesma terapêutica foi descontinuada em 48h em 17 dos 34 doentes (50%). Não houve diferença na taxa de mortalidade entre estes diferentes subgrupos.

Como falha deste estudo podemos apontar a falta de um grupo controlo, sem este não podemos afirmar perentoriamente que a mudança de antibióticos se deve exclusivamente aos resultados dos testes invasivos.

Sanchez-Nieto JM (1998) estudaram 51 doentes numa unidade de cuidados intensivos com suspeita clínica de pneumonia. Foram divididos em 2 subgrupos: Num deles foi utilizado o ATB, PBC e LBA todos por broncofibroscopia (grupo A); no outro, somente ATB sem broncofibroscopia (grupo B). 39 (76%) dos doentes de ambos os grupos receberam terapêutica empírica antes da recolha de amostras. A terapêutica empírica foi alterada em 42% dos doentes no grupo A e 16% no grupo B ($p < 0.05$). A duração da ventilação mecânica, tempo de permanência na UCI e mortalidade foram similares nos 2 grupos. Este estudo também concluiu que o diagnóstico por técnicas invasivas resulta numa mudança mais

frequente do tratamento empírico e numa maior capacidade de mudança para um antibiótico mais específico ou de descontinuar a terapêutica.

No entanto permanece a controvérsia se a utilização destas técnicas só por si alteram o prognóstico quando utilizadas no diagnóstico da PAV.

Segundo *Sanchez-Nieto e colaboradores (1998)*, a utilização de uma estratégia invasiva para colheita de secreções brônquicas para exame microbiológico em doentes com PAV não se associou a taxa de mortalidade ou duração de ventilação mecânica inferiores, quando comparada com uma abordagem não invasiva; resultados semelhantes foram reportados por *Ruiz e colaboradores (2000)* num estudo randomizado envolvendo 76 doentes com suspeita de PAV, no qual se verificou ausência de diferenças na taxa de identificação microbiológica e no impacto prognóstico quando se compararam métodos invasivos com métodos não invasivos. No entanto, num outro estudo mais recente envolvendo a avaliação de 413 doentes com a hipótese de PAV, *Fagon e colaboradores (2000)* verificaram uma redução da mortalidade aos 14 dias nos doentes submetidos a BFC relativamente a doentes estudados apenas com colheita de secreções brônquicas por aspirado traqueobronquico. Apesar destes múltiplos ensaios, a importância das técnicas invasivas na abordagem clínica inicial da PAV continua a ser alvo de debate. Num estudo observacional prospectivo, publicado por *Rello e colaboradores (2004)*, 121 episódios de PAV foram estudados tanto por aspirados endotraqueais (58 casos) como por métodos broncoscópicos (61 casos), tendo os autores verificado que a taxa de modificação terapêutica e o impacto prognóstico foram inteiramente sobreponíveis em ambos.

Punção aspirativa transtorácica

A introdução desta técnica remonta a várias décadas mas é a partir de 1980, com a introdução de agulhas ultrafinas, que esta técnica adquire maior relevância para o estudo de infecções pulmonares. A maior vantagem desta técnica é a obtenção de amostras de parênquima pulmonar sem contaminação da flora orofaríngea e excluindo contaminantes cutâneos habituais.

A especificidade é de 100%. A relação sensibilidade/especificidade é muito boa.

A colheita de material nas BPTT pode ser realizada por biópsia aspirativa (BA) com agulha fina e por biópsia *core* (BC). Até há uns anos a BA era o método de colheita maioritariamente utilizado, dado o receio de complicações acrescidas com o uso de agulhas de BC. (*Staroselsky A 1998 e Manhire A 2003*). Porém, estudos recentes demonstram uma incidência de complicações semelhante em ambas as técnicas e uma maior acuidade diagnóstica da BC em relação à BA sem citopatologista, dada a obtenção de um fragmento histológico, o que tem contribuído para a sua generalização nos últimos anos (*Staroselsky A 1998 e Manhire A 2003*).

As principais contra-indicações desta técnica são as alterações da coagulação e o enfisema bolhoso, mas também podem incluir:

Diátese hemorrágica (INR > 1,4 e/ou contagem plaquetária < 100 000/mL), hipertensão pulmonar, doença pulmonar crónica obstrutiva grave, pneumectomia contralateral, ausência de colaboração do examinado, alterações significativas das provas de função respiratória e, ainda, bolhas ou estrutura vascular no trajecto provável da agulha. (*Rute Lourenço et al 2006*).

As complicações mais frequentes são o pneumotórax e as hemoptises, o que só por si, implica uma reflexão profunda da sua utilização, uma vez que o pneumotórax, em doentes ventilados, é especialmente difícil de resolver, resultando muitas vezes em fístulas.

No estudo de *Rute Lourenço et al (2006)*, realizado no Hospital Garcia de Orta entre 2002 e 2004, no qual se realizaram 89 biópsias aspirativas (BA) e 13 biópsias *core* (BC) a 92 doentes verificaram-se algumas complicações, nomeadamente pneumotórax não significativo (n=7), hemorragia pulmonar (n=4), hemóptises (n=2) e pneumotórax significativo com necessidade de drenagem (n=1), correspondendo, respectivamente, a 7,8%, 4,5%, 2,2% e 1,1% do total das BA. Não se registaram complicações decorrentes das BC efectuadas.

Hill, et al (1976) submeteram 48 doentes com falência respiratória a biópsia pulmonar cirúrgica e obtiveram culturas simultâneas na parte inferior da traquéia e no pulmão. Houve concordância nos resultados em 40% das amostras. Em 56% dos doentes as culturas eram positivas apenas na traquéia (falso positivo) e em 4% eram apenas positivas no pulmão (falso negativo).

No estudo realizado na Unidade de Cuidados intensivos do Hospital Geral de Santo António, de 1994 à 1996, por *J. Chaves Carminha e seus colaboradores (1997)*, o resultado da BPT em conjunto com o LBA alterou a atitude terapêutica em todos os doentes que realizaram BPT. Em nenhum caso surgiram arritmias ou instabilidade hemodinâmica precipitadas pela BF. Em nenhum dos doentes houve hemorragia significativa e a BPT não originou alterações gasométricas diferentes das que habitualmente ocorrem em doentes críticos com insuficiência respiratória exigindo ventilação mecânica, nos quais se executa BF. A BPT originou um caso de pneumotorax hipertensivo, cuja resolução ocorreu em 48 horas.

O diagnóstico e o tratamento de doentes com insuficiência respiratória e em ventilação mecânica, com infiltrados pulmonares persistentes e/ou progressivos é frequentemente difícil.

O recurso à BFC com LBA pode em grande parte dos casos contribuir para o esclarecimento diagnóstico. No entanto em algumas situações o diagnóstico não é conseguido e verifica-se uma evolução clínica desfavorável, apesar do tratamento empírico instituído, que na maior parte das vezes, pretendendo cobrir uma banda larga de patologias prováveis, é desajustado e até prejudicial para o doente. Impõe-se nestes casos a obtenção de uma amostra de tecido pulmonar para a realização de estudos histológicos e microbiológicos, que eventualmente possam contribuir para o esclarecimento do diagnóstico e para a instituição de terapêutica dirigida e eficaz. A obtenção destas amostras pode realizar-se por toracotomia, que é um método considerado com boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico destas situações. No entanto é necessária a mobilização do doente em estado grave, o que seguramente poderá constituir um grande risco acrescido, que pode aumentar a morbilidade e a mortalidade.

Segundo *Marin H Kollef (2009)*, o exame histológico do tecido pulmonar obtido por biopsia é um método imperfeito e raramente utilizado para diagnosticar PAV, uma vez que não há critérios histológicos standardizados para definir PAV. O estudo envolveu 39 doentes que morreram enquanto recebiam ventilação mecânica e nos quais se realizou biopsia pulmonar postmortem. A prevalência de PAV encontrada foi de 18 a 38%. Um patologista reinterpretou 6 meses mais tarde e reclassificou o status de PAV em 2 doentes.

No primeiro estudo europeu realizado por *Despoina Koulenti, Thiago Lisboa, Christian Brun-Buisson et al* em Agosto de 2009, onde foram avaliadas 27 unidades de cuidados intensivos, em 9 países europeus, os autores concluíram que:

Num total de 2436 doentes avaliados, 827 doentes foram admitidos com o diagnóstico de pneumonia (Pneumonia Nosocomial 27.1 %, PAV 56.2 %, PAV de início precoce 16.7 %).

A idade média era 59.4 ± 18.1 anos e 65 % eram homens. Utilizou-se o SPSS para a análise estatística, com o teste de t-Student's. O nível de significância foi definido como $p < 0.05$.

A distribuição do dia de suspeita clínica de PAV, obtida neste mesmo estudo, é ilustrada na figura 3.

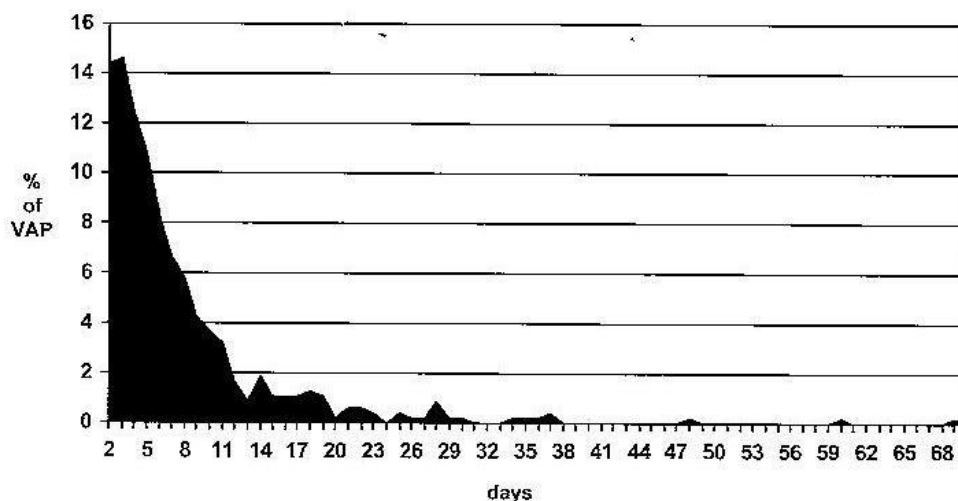


Figura 3 - Day distribution of clinical suspicion of ventilator-associated pneumonia (VAP).

Retirado de Despoina Koulenti, Thiago Lisboa, Christian Brun-Buisson et al (2009)

Foram diagnosticados 89.1 % nos primeiros 10 dias de internamento na UCI. PAV de início tardio contribuiu com 58,5% dos casos.

Os germens mais frequentemente isolados (tabela 9) foram os *Enterobacteriaceae* (43.8 %), *Staphylococcus Aureus* (32.3 %) *Methicilin-sensitive S. Aureus* (16%) e *Methicilin-resistant S. Aureus* (16.2 %), *Pseudomonas aeruginosa* (23.1 %), e *Acinetobacter baumannii* (19.1 %). Infecção polimicrobiana foi documentada em 32.2 % dos casos de pneumonia nosocomial. PAV de início precoce comparada com PAV de início tardio mostrou uma grande proporção de *Methicilin-sensitive S. Aureus* (27.6 vs 11.4, $p < 0.05$), *Streptococcus pneumoniae* (9.0 vs 2.4 $p < 0.05$), e *Haemophilus influenzae/Moxarella catharralis* (13.8 vs 3.8 $p < 0.05$) e uma proporção mais baixa de *Acinetobacter baumannii* (11.0 vs 26.5, $p < 0.05$).

Tabela 9 - Microorganisms isolated in 575 patients with microbiologically documented pneumonia

Microorganism, ^a n (%)	Nosocomial Pneumonia, Overall (n = 575)	Hospital-Acquired Pneumonia (n = 140)	Ventilator-Associated Pneumonia (n = 356)	Very Early Onset Ventilator-Associated Pneumonia (n = 79)
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>	94 (16.3)	14 (10.0)	64 (18.0)	16 (20.3)
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i>	92 (16.0)	30 (21.4)	52 (14.6)	10 (12.7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	133 (23.1)	36 (25.7)	81 (22.8)	16 (20.3)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	110 (19.1)	30 (21.4)	72 (20.2)	8 (10.1)
<i>Enterobacteriaceae</i>	252 (43.8)	70 (50.0)	153 (43.0)	29 (36.7)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	28 (4.9)	3 (2.1)	18 (5.1)	7 (8.9)
<i>Haemophilus influenzae/Moraxella catharralis</i>	47 (8.2)	4 (2.9)	28 (7.8)	15 (19.0)
Other Gram-negative anaerobes	39 (6.8)	12 (8.6)	21 (5.9)	6 (7.6)
Other	5 (0.9)	1 (0.7)	2 (0.6)	2 (2.5)
High-risk organisms, ^b n (%)	308 (53.6)	87 (62.1)	191 (53.7)	30 (38.0)
Polymicrobial, n (%)	185 (32.2)	46 (32.9)	114 (32.0)	25 (31.6)

^aThe total of percentages may be >100 because of polymicrobial episodes; ^bisolation of more than one high-risk organism: methicillin-resistant *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, and *S. maltophilia*.

Retirado de Despoina Koulenti, Thiago Lisboa, Christian Brun-Buisson et al (2009)

Germens mais patogénicos (*Methicilin-resistant S. Aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Stenotrophomonas maltophilia*) foram isolados em 62.1% de HAP, 53.7 % de PAV e 38 % de PAV de início precoce.

Também foi encontrada uma tendência para uma proporção menor de *P. aeruginosa* na PAV de início precoce (17.9 vs 26.1, p< 0.09) (tabela 10). Antibioterapêutica foi iniciada, em 14.1%, antes da suspeita clínica de PAV e em 8.8% dos casos de PAV de início precoce.

Tabela 10 Microorganisms isolated in patients with microbiologically documented early- and late-onset ventilator-associated pneumonia

Microorganism, ^a n (%)	Early-Onset Ventilator-Associated Pneumonia (<5 days) (n = 145)	Late-Onset Ventilator-Associated Pneumonia (>5 days) (n = 211)	p
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>	40 (27.6)	24 (11.4)	<.05
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i>	18 (12.4)	34 (16.1)	.41
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	26 (17.9)	55 (26.1)	.09
<i>Acinetobacter baumannii</i>	16 (11.0)	56 (26.5)	<.05
<i>Enterobacteriaceae</i>	61 (42.1) ^b	92 (43.6) ^c	.86
<i>Haemophilus influenzae/Moraxella catharralis</i>	20 (13.8)	8 (3.8)	<.05
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	13 (9.0)	5 (2.4)	<.05
Other	10 (6.9)	13 (6.2)	.96
Total	204	288	
High-risk organisms, ^b n (%)	59 (40.7)	132 (62.6)	<.05
Polymicrobial, n (%)	50 (34.5)	64 (30.3)	.47

^aThe total of percentages may be >100 because of polymicrobial episodes; ^b*Enterobacteriaceae* includes the following pathogens (number of episodes): *Escherichia coli* (19), *Klebsiella* species (13), *Enterobacter* species (6), *Proteus mirabilis* (6), *Serratia* species (6), *Citrobacter* species (4), other *Enterobacteriaceae* (7); ^c*Enterobacteriaceae* includes the following pathogens (number of episodes): *E coli* (24), *Klebsiella* species (24), *Enterobacter* species (17), *Proteus mirabilis* (8), *Serratia* species (6), *Citrobacter* species (2), other *Enterobacteriaceae* (11); ^bisolation of more than one high-risk organism: methicillin-resistant *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, and *S. maltophilia*.

Retirado de Despoina Koulenti, Thiago Lisboa, Christian Brun-Buisson et al (2009)

Prevalência de microorganismos nos vários países do estudo (tabela 11).

Tabela 11 Top three most prevalent nosocomial pneumonia pathogens in European countries

Country	n (%)	Documented Etiology, n (%)	Pathogen 1 (%)	Pathogen 2 (%)	Pathogen 3 (%)
Spain	176 (21.3)	133 (75.6)	<i>Staphylococcus aureus</i> (29.6)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (17.6)	<i>Haemophilus</i> (11.4)
Germany	138 (16.7)	84 (60.9)	<i>Escherichia coli</i> (21.7)	<i>S. aureus</i> (15.9)	<i>Klebsiella</i> (10.9)
Greece	117 (14.1)	74 (63.2)	<i>Acinetobacter</i> (33.3)	<i>P. aeruginosa</i> (19.7)	<i>S. aureus</i> (8.6)
France	111 (13.4)	88 (79.3)	<i>S. aureus</i> (37.8)	<i>P. aeruginosa</i> (18.9)	<i>Haemophilus</i> (14.4)
Turkey	91 (11.0)	81 (89.0)	<i>Acinetobacter</i> (52.7)	<i>S. aureus</i> (24.2)	<i>P. aeruginosa</i> (16.5)
Belgium	74 (8.9)	38 (51.4)	<i>S. aureus</i> (12.2)	<i>E. coli</i> (10.8)	<i>P. aeruginosa</i> (9.5)
Italy	65 (7.8)	40 (61.5)	<i>P. aeruginosa</i> (27.6)	<i>S. aureus</i> (26.2)	<i>Klebsiella</i> (12.3)
Portugal	37 (4.5)	25 (67.6)	<i>P. aeruginosa</i> (16.2)	<i>S. aureus</i> (21.6)	<i>Klebsiella</i> (8.1)
Ireland	18 (2.2)	12 (66.7)	<i>S. aureus</i> (22.2)	<i>E. coli</i> (16.7)	<i>P. aeruginosa</i> (11.1)

Retirado de Despoina Koulenti, Thiago Lisboa, Christian Brun-Buisson et al (2009)

O diagnóstico etiológico foi baseado em técnicas não-invasivas na maioria dos casos (74.8 %). Culturas qualitativas do ATB foram colectadas em 46.2 % dos doentes com pneumonia nosocomial e culturas quantitativas em 56.3 %, hemoculturas em 69.2 % (destas 14.3 % foram positivas). Soro e culturas de líquido pleural foram realizados com pouca frequência (4.8 % e 5.8 %, respectivamente) (tabela 12).

Tabela 12 Diagnostic techniques

Variable, n (%)	Nosocomial Pneumonia, Overall (n = 827)	Hospital-Acquired Pneumonia (n = 224)	Ventilator-Associated Pneumonia (n = 465)	Very Early Onset Ventilator-Associated Pneumonia (n = 138)
Interval between suspicion of pneumonia and diagnostic procedure, days, mean (SD)	0.5 (1.5)	0.7 (1.6)	0.2 (0.8)	0.8 (2.7)
Expectorated sputum (collected prior to intubation)		31 (13.8)		
Tracheal aspirate, qualitative	382 (46.2)	108 (48.2)	198 (42.7)	76 (55.0)
Tracheal aspirate, quantitative	466 (56.3)	109 (48.9)	285 (61.4)	72 (52.6)
Nonbronchoscopic BAL	71 (8.6)	24 (10.7)	38 (8.2)	9 (6.5)
Nonbronchoscopic protected telescoping catheter/protected specimen brush	91 (11.0)	12 (5.3)	53 (11.4)	26 (18.8)
Bronchoscopy (total)	193 (23.3)	86 (38.4)	85 (18.3)	22 (15.9)
Bronchoscopic BAL	152 (18.4)	71 (31.7)	63 (13.6)	18 (13.0)
Bronchoscopic protected specimen brush	54 (6.5)	24 (10.7)	27 (5.8)	3 (2.2)
Blood cultures	572 (69.2)	155 (69.2)	326 (70.3)	91 (65.9)
Serology on serum	40 (4.8)	18 (8.0)	17 (3.7)	5 (3.6)
Bacterial/mycoplasma direct fluorescent antibody	4 (0.5)	3 (1.3)	1 (0.2)	0 (0.0)
Viral direct fluorescent antibody	6 (0.7)	4 (1.8)	2 (0.4)	0 (0.0)
Cytology on BAL fluid	29 (3.5)	16 (7.1)	8 (1.7)	5 (3.6)
Pleural fluid culture	48 (5.8)	18 (8.0)	24 (5.2)	6 (0.6)
Open lung biopsy	2 (0.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Transbronchial lung biopsy	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)

Retirado de Despoina Koulenti, Thiago Lisboa, Christian Brun-Buisson et al (2009)

A broncofibroscopia (apenas a dessaturação de oxigénio e sexo masculino foram factores predictores independentes para a sua utilização) foi realizada em 23.3 % dos episódios. O LBA foi usado em 18.4 % (mais frequentemente na pneumonia nosocomial, 31.7%), o mini-LBA em 8.6 % e o EBP em 6.5 %. A citologia do fluído de LBA foi efectuada em 3.5 % dos casos, mais frequentemente na HAP (7.1%). Considerando todos os doentes com pneumonia nosocomial, a performance da BFC, foi associada a uma diminuição do risco de mortalidade numa análise univariada. (30.6% vs 40.0%; OR 0.66; IC 95%) mas numa regressão de Cox ajustada para idade, severidade da doença e tipo de admissão hospitalar, esta diferença não foi significativa (ratio de hazard 0.79; CI 95%).

O diagnóstico etiológico da pneumonia nosocomial foi baseado em técnicas não-invasivas em 74.8 %. O aspirado endotraqueal foi utilizado em 51.8 % dos casos, e o único procedimento diagnóstico para a investigação etiológica em 14.8 %. Por outro lado a BFC era o único processo utilizado em 8.1% dos casos, e somente em 2.2 % nenhuma outra técnica de diagnóstico estava disponível.

O tempo médio de estadia na UCI nos sobreviventes de pneumonia nosocomial foi superior ao dos doentes sem pneumonia (25.6 ± 21.0 dias vs 13.4 ± 13.0 dias, $p < 0.05$). Também o tempo médio de ventilação mecânica nos sobreviventes de pneumonia nosocomial foi superior ao dos doentes sem pneumonia (18.9 ± 19.3 dias vs 8.6 ± 9.4 dias, $p < 0.05$).

A taxa de mortalidade na UCI foi 34.4%. Os doentes com pneumonia nosocomial tiveram taxa de mortalidade superior aos sem pneumonia (37.7 vs 31.6 %, $p < 0.05$). Não foi encontrada diferença significativa comparando HAP, PAV e PAV de início precoce. Foi estimado que a PAV esteve directamente relacionada com a morte em 19.6 % dos doentes que morreram e contribuíram para a morte em 43.9 %.

Este estudo, com uma amostra bastante significativa, adiciona conhecimento em 2 aspectos importantes nas infecções respiratórias.

Primeiro, descreve a frequência e os métodos de diagnóstico usados na investigação etiológica de diversos germens associados a um pior prognóstico. Segundo, realça o impacto da pneumonia no prognóstico dos doentes entubados e a utilização dos recursos dos cuidados de saúde.

No estudo Europeu, a prevalência de PAV documentada microbiologicamente foi de 14.2 %, com uma suspeita de PAV em doentes entubados > 24h de 18.0 %. Nos estudos em UCIs americanas foi de 6.2 % e 17.4 %, respectivamente.

A BFC foi utilizada em 23.3 % dos doentes com pneumonia nosocomial, uma proporção ligeiramente mais baixa que a reportada por estudos da Austrália e Nova Zelândia (29.7 %) *Boots et al (2005)*. Em ambos os estudos o uso de BFC não afectou o prognóstico. Na maior parte dos casos (78.8 %) de BFC efectuadas nas UCIs europeias foi usada a LBA como diagnóstico, contrariamente às da Nova Zelândia e Austrália, nas quais somente 28.8 % dos doentes realizaram LBA. O EBP foi utilizado menos frequentemente que a LBA (28 %). Para a PAV a taxa de isolamento dos germens foi 76.6 %, ligeiramente superior a outros estudos publicados anteriormente. (aproximadamente 50 %). Não houve diferença significativa entre a etiologia encontrada por BFC e métodos não-invasivos.

Concordantemente com os estudos já citados anteriormente, o desenvolvimento da PAV prolongou significativamente o tempo de ventilação mecânica, assim como a estadia nas UCIs e por isso o custo dos cuidados de saúde, também as taxas de mortalidade na HAP e na PAV foram similares. A taxa de 14.6 % de PAV, como causa directa de morte, foi inferior a reportada nos outros estudos já citados.

Uma potencial limitação deste estudo foi que o diagnóstico da pneumonia baseou-se na clínica por não existir um teste diagnóstico específico. Por isso a inclusão de doentes sem pneumonia não pode ser completamente excluída.

Os autores concluem que a selecção da técnica diagnóstica na Europa é largamente influenciada pela prática individual de cada UCI. Contudo, apesar da alta variabilidade no uso de técnicas invasivas e não-invasivas entre as UCIs participantes, na maioria delas o diagnóstico etiológico da pneumonia nosocomial em doentes ventilados foi baseado principalmente em técnicas não invasivas.

Hemoculturas

Relativamente às hemoculturas, mencionadas no Documento de Consenso, como exame microbiológico inicial obrigatório na abordagem diagnóstica inicial, é importante referir que apresentam reduzida sensibilidade e, em rigor, podem não ser representativas do foco séptico pulmonar. Estima-se que a PAV curse com bacteriémia em menos de 20% dos casos. Num estudo envolvendo 162 doentes, constatou-se que “a bacteriémia tinha origem em focos extrapulmonares em 27% dos que apresentavam hemoculturas positivas, correspondendo a um valor preditivo positivo de 73%” (*Luna C, Videla A, Mattera J, et al 1999*).

A Pneumonia Associada ao Ventilador é uma patologia que apresenta elevada morbimortalidade pelo que um diagnóstico correcto, de modo a orientar a antibioterapia da forma mais adequada, seja fundamental. No entanto sendo o quadro clínico e radiológico tão inespecífico e os critérios de diagnóstico, que permitem a sua confirmação, muito invasivos ou pouco frequentes, o seu diagnóstico é difícil.

Uma abordagem consensual para o diagnóstico da PAV tem sido ensombrada pela incerteza de nunca ter sido claramente estabelecido um gold standard pra PAV.

O aspirado traqueobronquico e a cultura da expectoração são técnicas simples que podem fornecer um diagnóstico etiopatogénico específico para espécies como, o *Mycobacterium tuberculosis* ou *Legionella spp.*

A BFC é uma técnica com marcadas potencialidades diagnósticas e terapêuticas e tem sido preconizada para o estudo da patologia do aparelho respiratório em doentes internados em unidades de cuidados intensivos. De facto, as múltiplas causas de insuficiência respiratória aguda têm, nos doentes críticos e em particular em doentes sob ventilação mecânica, manifestações clínicas e radiológicas semelhantes, condicionando dificuldades acrescidas no seu diagnóstico diferencial e exigindo técnicas de avaliação complementar com elevado poder informativo. A broncofibroscopia per si, ou associada às técnicas de colheita de secreções, vem colmatar algumas dessas necessidades e constitui um procedimento seguro com muito baixa morbidade, mortalidade insignificante e elevada rentabilidade diagnóstica.

Estas técnicas são bem toleradas e consideradas seguras, não obstante não estão isentas de riscos, pois às complicações inerentes à realização da BFC acrescem os riscos associados à própria técnica. A hipóxia e hipercápnia secundárias a alterações das trocas

gasosas são as complicações mais importantes e frequentes, sobretudo com o LBA. Este último também se associa a broncospasmo, instabilidade hemodinâmica e, raramente, a síndrome *sepsis-like*. Quando se realiza o EBP, as complicações podem ser hemorragia brônquica, sobretudo em doentes com coagulopatias e o pneumotórax.

O LBA, comparativamente ao EBP, apresenta algumas vantagens, mas também alguns inconvenientes: por um lado, colhe uma amostra representativa de uma área maior do pulmão, não sofrendo tanto o efeito negativo da antibioterapia, e envolve menos custos; por outro, provoca maior risco de hipoxemia e de contaminação.

Uma limitação do uso das técnicas é o efeito da antibioterapia prévia, sobretudo quando iniciada ou alterada nas 72 horas antes da realização das colheitas, podendo levar a falsos negativos. Isto verifica-se sobretudo para o EBP, pelo facto de representar uma área menor do pulmão. No entanto, em doentes tratados com antimicrobianos dirigidos a outra fonte infecção, o diagnóstico não é afectado.

Além do efeito da antibioterapia e dos riscos inerentes ao seu uso, as técnicas broncoscópicas apresentam outras limitações: são caras, exigem pessoal especializado, consomem tempo, nem sempre estão disponíveis, não são absolutamente assépticas e os resultados não se obtêm de forma imediata.

Se fosse implementada a generalização do uso da BFC e das técnicas quantitativas ir-se-iam provocar custos e um gasto de tempo insustentáveis, mas acabaria por ser compensado com uma melhor gestão dos antibióticos, uma vez que quer a sua frequência quer a sua duração representam um papel importante na emergência de estirpes resistentes. Não obstante, ainda persiste, no âmbito da PAV, alguma incerteza quanto ao impacto na decisão terapêutica e, no prognóstico, quando se compara a identificação microbiológica por métodos broncoscópicos, com a identificação por aspirados traqueais não invasivos.

Os estudos espanhóis (*Sanchez-Nieto JM et al 1998 e Ruiz M et al 2000*), defendem que a utilização de uma estratégia invasiva, relativamente ao ATB, não se associou a taxas inferiores de mortalidade, tempo de hospitalização, tempo de permanência na UCI, tempo de intubação ou duração da ventilação mecânica. quando se compararam métodos invasivos com métodos não invasivos. No estudo de *Rello e colaboradores (2004)*, os casos foram estudados tanto por aspirados traqueais (58 casos) como por métodos broncoscópicos (61 casos), e a taxa de modificação terapêutica e o impacto prognóstico foram inteiramente sobreponíveis em ambos. Santiago Ewig (*Darren Heyland e Santiago Ewig 2002*) também defende que a utilização de técnicas invasivas por BFC não melhora o prognóstico relativamente ao ATB quantitativo.

Contraditoriamente, um outro estudo francês (*Fagon JY et al 2000*) verificou uma redução da mortalidade aos 14 dias, morbidade e uso de antibioterapia nos doentes submetidos a BFC com culturas quantitativas, relativamente aos doentes estudados apenas com colheita de secreções brônquicas por aspirado endotraqueal qualitativo. No entanto, este estudo apresenta dados pouco claros sobre como a estratégia invasiva apresentou melhor prognóstico. Outro dado controverso é o facto de o grupo com abordagem clínica ter uma taxa significativamente superior de antibioterapia inadequada. Finalmente, como o estudo francês comparou estratégias não homogêneas, (BFC com culturas quantitativas vs ATB com culturas qualitativas) não nos permite tirar qualquer conclusão sobre o valor das técnicas invasivas por BFC em relação ao ATB quantitativo.

A biopsia pulmonar a céu aberto tem sido reservada para doentes em ventilação espontânea, existindo alguma relutância em executá-la em doentes ventilados, a BPT pode ser uma alternativa quando se julga que a histologia pode precisar o diagnóstico e influenciar a terapêutica. Como acima referido, o risco de pneumotórax em doentes submetidos a

ventilação mecânica é uma contra-indicação para BPT, no entanto, esta complicação não tem nem uma incidência elevada nem uma evolução que a tornem particularmente grave.

Muitos se tem investigado nesta área na tentativa de obter uma prática estandardizada, *Wunderink et al (1998)* citou que, “por um gold standard para o diagnóstico de PAV não estar definido a verdade não pode ser determinada”. Então, qual a solução clínica para esta difícil questão?

Duas conclusões têm que ser tidas em conta:

1 - Idealmente, o procedimento invasivo deveria ser utilizado. PBS e LBA têm sido avaliadas como uma estratégia de tratamento para doentes suspeitos de PAV. O conceito é biologicamente plausível e alguns estudos sugeriram que a PBS e a LBA podem ter um impacto positivo no tratamento. A validação num estudo de larga escala foi efectuada pelo Fagon.

2 - Contudo, *Shigeki Fujitani (2006)* concorda com o *Wood et al (2003)* e com o *Wu et al (2002)* em que é racional usar o menos possível os procedimentos invasivos.

De facto, é actualmente aceite pela maioria dos autores que o impacto na sobrevida dos doentes com pneumonia nosocomial está mais directamente relacionado com o diagnóstico e início precoce de antibioterapia adequada do que com a metodologia utilizada na identificação do agente infeccioso.

Nesse contexto, emergem como factores determinantes do sucesso terapêutico da PAV, o conhecimento da flora microbiológica nas unidades de cuidados intensivos e seu espectro de sensibilidade antibiótica, factores essenciais na instituição precoce de antibioterapia empírica adequada. A utilização de métodos broncoscópicos deve ser ponderada de forma individualizada, podendo ter particular relevância diagnóstica nos

seguintes grupos, doentes imunodeprimidos, doentes sob corticoterapia prolongada, múltiplos factores de mau prognóstico, com suspeita de pneumonia de aspiração ou em casos de pneumonia resistente à antibioterapia empírica instituída.

A verdade é que não existem diagnósticos isentos de problemas. A aproximação clínica pode ser excessivamente sensível, e os doentes podem estar a receber tratamento para a pneumonia quando não existe qualquer infecção ou se trata duma infecção não pulmonar. Nem todos os doentes com diagnóstico clínico para pneumonia adquirida no hospital têm infecções nas vias áreas inferiores, e muitos processos não infecciosos levam a infiltrados pulmonares e febre. Processos que podem simular a pneumonia incluem insuficiência cardíaca congestiva, atelectasias, tromboembolia pulmonar, reacções a drogas, hemorragias pulmonares e ARDS, entre outros. As técnicas microbiológicas invasivas têm outras desvantagens, incluindo o custo do procedimento, a necessidade de um laboratório diferenciado e capacidades clínicas específicas, a possibilidade de os resultados não serem credíveis se o doente estiver a fazer tratamento com antibiótico na altura dos testes, e a preocupação de que estes métodos possam não ser suficientemente sensíveis para diagnosticar todos os casos de pneumonia adquirida em hospital, especialmente as infecções mais recentes.

Apesar dos avanços substanciais no diagnóstico da PAV, ainda há muita controvérsia acerca deste assunto, sendo por isso difícil a realização de linhas de orientação. Assim, o painel de peritos da SPP e SPCI reunidos numa reunião de Consenso, em 2005, decidiram combater esta situação e sugeriram um conjunto de recomendações adaptadas à realidade e especificidade do nosso país. É importante referir que as considerações se aplicam a adultos imunocompetentes ou com formas ligeiras de imunossupressão, ficando excluídos os doentes com imunossupressão moderada ou grave como, por exemplo, resultante de neoplasia hematológica, quimioterapia, transplante de órgão e infecção pelo VIH. Tais recomendações baseam-se nas seguintes premissas: a suspeita de pneumonia deve surgir quando se verifica a

presença de pelo menos 2 critérios clínicos. Deve, então, proceder-se à realização de uma radiografia do tórax. Se esta for normal, devem ser pesquisadas outras causas, mas se evidencia infiltrados alveolares de novo ou broncograma aéreo ou se houver agravamento de infiltrados previamente existentes, o painel recomenda 2 opções: ou a realização de testes quantitativos, orientados ou não por BFR (pois não há evidência da superioridade de um teste invasivo sobre outro) ou, então, a antibioterapia empírica e a execução de testes qualitativos. A escolha de um ou de outro depende da experiência local, dos custos e da disponibilidade das diferentes técnicas, uma vez que têm sensibilidades, especificidades e valores preditivos positivos sobreponíveis.

A prevenção é um factor chave que deve por isso ser levado em conta. A mortalidade da PAV está directamente relacionada com o correcto tratamento. Por isso, todo o esforço deve ser feito para manter sob vigilância a microbiologia da UCI.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Andrews, C.P, J.J. Coalson, J. D. Smith, and W. G. Johanson (1981). Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute, diffuse lung injury. *Chest* 80:254-258.
- 2) Anoop Nambiar, MD Robert C Hyzy, MD (2009). Endotraqueal tube management and complications.
- 3) Bell RC, Coalson JJ, Smith JD, et al (1983). Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 99:293-298.
- 4) Berton, DC, Kalil, AC, Cavalcanti, M, Teixeira, PJ. (2008). Quantitative vs Qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*. CD 006482.
- 5) Bontem MJM, Bergmans DCJJ, Stobbering EE, et al (1997). Implementation of bronchoscopic techniques in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia to reduce antibiotic use. *Am J Resp Crit Care Med* 156:1820-1824.
- 6) Boots RJ, Lipman J, Bellomo R et al(2005). The spectrum of practice in the diagnosis and management of pneumonia in patients requiring mechanical ventilation. Australian and New Zealand practice in Intensive Care (ANZPIC II). *Anaesth Intensive Care* 33:87-100.
- 7) Campbell G, Niederman M, Broughton W, Craven D, Fein A, Fink M, et al (1996). Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 153:1711-1725.
- 8) Carlos M Luna, MD, FCCP; Patricia Vujacich, MD; Michael S. Niederman, D, FCCP, Carlos VAY, PhD; Carlos Gherardi, MD; Josué Matera, PhD; and Enrique C. Jolly,

MD (1997). Impact of BAL Data on the Therapy and Outcome of Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest* 111:676-685.

9) Carminha JC, Silva AM, Rua F. (1997). Biópsia pulmonar transbrônquica durante a ventilação mecânica. *Rev Port Med Intern* 7-8:19-22.

10) Chastre J, Fagon JY (2002). Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 165:867-903.

11) Collard, HR, Saint, S, Matthay, MA (2003). Prevention of ventilator-associated pneumonia: an evidence-based systematic review. *Ann Intern Med* 138:494.

12) Consensus Statement of the American Thoracic Society (1995). *Am J Respir Crit Care Med*. 153:1711-1725.

13) Daren K. Heyland, Deborah J. Cook; John Marshall, Mark Heule, Ben Guslits, Jeff Lang, Roman Jaechke (1999). The Clinical Utility of Invasive Diagnostic Techniques in the Setting of Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest* 115:1076-1084.

14) Daren K. Heyland, Santiago Ewig and Antoni Torres (2002). Pro/con clinical debate: the use of a protected specimen brush in the diagnosis of ventilator associated pneumonia. *Crit Care* 6:117-120.

15) Dean Hess, RRT, PhD (2009). Ventilator circuit change and Ventilator-associated pneumonia.

16) Delclaux C, Roupie E, Blot F, Brochard L, Lemaire F, Brun-Boissont C (1997). Lower respiratory tract colonization and infection during severe acute respiratory distress syndrome: syndrome and diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med* 156:1092-1098.

- 17) Despoina Koulenti, Thiago Lisboa, Christian Brun-Buisson, Wolfgang Krueger, Antonio Macor, Jordi Sole-Violan, Emili Diaz, Arzu Topelo, Jan DeWaele, Antonio Carneiro, Ignacio Martin-Loeches, Apostolos Armaganidis, Jordi Rello for the EU-PAV/CAP Study Group (2009). Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. *Crit Care Med* 37: 2360-2367.
- 18) Dezfulian, C, Shojania, K, Collard, HR et al (2005). Subglottic secretion drainage fou preventing ventilator-associated pneumonia: a meta analysis. *Am J Med*: 118:11.
- 19) Djukanovic R, Wilson JW, Lai CK, et al (1991). The safety Aspects of fiberoptic bronchoscopy, bronchoalveolar lavage, and endobronchial biopsy in asthma. *Am Rev Respir Dis* 143:772.
- 20) Fabregas N, Ewing S, Torres A, et al (1999). Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative evaluation using immediate post mortem biopsies. *Thorax* 54: 867-873.
- 21) Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Y Domart, JL Trouillet, and C Gibert (1993). Evaluation of clinical judgment in the identification and treatment of nosocomial pneumonia. *Chest* 103: 547-553.
- 22) Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stephan F, Similowski T, Mercat A, Diel JL, Solet JP, Tenaloin A. (2000). Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann international med* 132:621-630.
- 23) Fartoukh M, Maitre B, Honoré S, et al (2003). Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 168:173-179.

- 24) Froes F, Paiva JA, Piedade Amaro, Baptista JP, Gabriela Brum, Bento H, Paula Duarte, Conceição Sousa Dias, Gloria C, Helena Estrada, Telo L, Silva E, Pereira JG, Carmo G. (2005) Documento de Consenso sobre Pneumonia Nosocomial.
- 25) Fulkerson WJ (1984). Fiberoptic bronchoscopy. *N Engl J Med* 311:511-514.
- 26) Gomes JCP, Pedreira WL, Araujo EA et al (2000). Impact of BAL in the management of pneumonia with treatment failure. *Chest* 118: 1739-1746.
- 27) Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia (2005). *Am. J Respir Crit Care Med* 171:388-416.
- 28) Hayon J, Figliolini C, Combes A, Trouillet JL, Kassis N, Dombret MC, Gibert C, Chastre J (2002). Role of serial routine microbiologic culture results in the initial management of ventilator-associated pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med* 165:41-46.
- 29) Heyland DK, Cook DJ, Marshall J, Heule M, Guslits B, Lang J, Jaechke R (1999). The clinical utility of invasive diagnostic techniques in the setting of ventilator-associated pneumonia. Canadian critical care trials group. *Chest* 132:621-630.
- 30) Hill JD, Ratliff JL, Parrot JCW (1976). Pulmonary pathology in acute respiratory insufficiency: lung biopsy as a diagnostic tool. *J Thorac Cardio Surg* 71:64-71.
- 31) Hubmayr R. D. (2002). Statement of the 4th Internacional Consensus Conference in Critical Care on ICU-Acquired Pneumonia – Chicago 28:1521-1536.
- 32) Kirtland SH, Corley DE, Winterbauer RH, Springmeyer SC, Casey KR, Hampson NB, Dreis DF (1997). The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a comparison of histologic and clinical criteria. *Chest* 112:445-457.

- 33) Kollef, MH (2004). Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 32:1396.
- 34) Kollef, MH, Afessa, B, Anzueto, A, et al. (2008). Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia: the NASCENT randomized trial. *JAMA* 300:805.
- 35) Kollet M, Ward S (1998). The influence of Mini-BAL cultures on patient outcomes. Implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 113:412-420.
- 36) Luna CM, Videla A, Mattera J, et al (1999). Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a diagnostic tool in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 116:1075-1084.
- 37) Luna CM, Vujacic P, Niedrean MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, Jolly EC (1997). Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 111:676-685.
- 38) Manhire A, Charig M, Clelland C, *et al.* (2003). Guidelines for radiologically guided lung biopsy. *Thorax* 58:920-36.
- 39) Maria João Marques Gomes e Renato Sotto- Mayor (2003). *Tratado de pneumologia*. Vol 1: 468-484.
- 40) Marin H Kollef, MD (2009). Clinical presentation and diagnosis of ventilator-associated pneumonia.
- 41) Marquette, C.H., Copin MC, F. Wallet, R. Neviere, F. Saulnier, Mathieu D, Durocher A, P. Ramon, and A.B. Tonnel (1995). 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.

42) Marquette, C. H., H. Georges, F. Wallet, P. Ramon, F. Saulnier, R. Neviere, D. Mathieu, A. Rime, and A.B. Tonnel (1993). Diagnostic efficiency of endotracheal aspirates with quantitative bacterial cultures in intubated patients with suspected pneumonia: comparison with the protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis.* 148:1552-1557.

43) Mauricio Ruiz, Antoni Torres, Santiago Ewig, Maria Angeles Marcos, Amalia Alcón, Rafael Lledó, Miguel Angel Asenjo and Abel Maldonado (2000). Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med.* 162:119-125.

44) Maurício Valencia and Antoni Torres (2009). Ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 15:30-35.

45) Michael R. Silver e Robert A. Balk (1995). Bronchoscopic Procedures in the intensive care unit. 11:97-109.

46) Montravers PH, Fagon JY, Chastre J, Lesco M, Dombret MC, Trouillet JL, Gibert C (1993). Follow-up protected specimen brushes to assess treatment in nosocomial pneumonia. *Am Rev Resp Dis* 147:38-44.

47) Niederman MS, Craven DE (2005). Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated pneumonia. *A J Respir Crit Care Med* 171:288-416.

48) O'Brien J, Ettinger NA, Shevlin D, Kollef MH (1997). Safety and yield of transbronchial biopsy in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 25:440-446.

- 49) Papazian L, Thomas P, Garbe L, et al (1995). Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med* 152:1982-1991.
- 50) Prod'hom, G, Leuenberger, P, Koerfer, J, et al. (1994). Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine, or sucralfate. *Ann Intern Med* 120:653.
- 51) Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, et al (1991). Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and non-bronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 143:1121-1129.
- 52) Rello J, Loreto Vidaur; Alberto Sandiumenge et al (2004). De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*; 32:2183–2190.
- 53) Rello J, Paiva JA, Baraibar J, Barcenilla F, Bodi M, Castander D, Correa H, Diaz E, Garnacho J, Llorio M, Rios , Rodriguez A, Solé-Violan (2001). Internacional Conference for the Developement of Consensus on the Diagnosis and Treatment of Ventilador-Associated Pneumonia. *Chest* 120:955-970.
- 54) Ribeiro JM, Gonçalves F, França C (2005). Evaluation of broncofibroscopy in na intensive care unit. *Revista Portuguesa de medicina interna* 12:135-142.
- 55) Ruiz M, Torres A, Ewig S, et al. (2000). Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. Evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med*: 162:119-125.
- 56) Rute Lourenço, Rui Camacho, Maria João Barata, Dolores Canário, Augusto Gaspar, Carlos Cyrne (2006). Biópsia percutânea transtorácica guiada por TC. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 12:503-524.

- 57) Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F et al. (1998). 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.
- 58) Scheinhorn, DJ, Hassenpflug, MS, Votto, JJ, et al. (2007). Post-ICU mechanical ventilation at 23 long-term care hospitals: a multicenter outcomes study. *Chest*: 131:85.
- 59) Schwarz Y, Man A, Marmur S, Greif J (1998). Additional information from percutaneous cutting needle biopsy following fine-needle aspiration in the diagnosis of chest lesions. *Chest* 113:1522-5.
- 60) Spach D H, Silverstein FE, Stamm WE (1993). Transmission of infection by gastrointestinal endoscopy and bronchoscopy. *Ann Intern Med* 118:117.
- 61) Standiford TJ, Kunkel SL, Strieter RM (1991). Elevated serum levels of tumor necrosis factor- α after bronchoscopy and bronchoalveolar lavage. *Chest* 99:1529.
- 62) Timsit JF, Misset B, Goldstein FW, et al. (1995). Reappraisal of distal diagnostic testing in the diagnosis of ICU-acquired pneumonia. *Chest* 108:1632-1639.
- 63) Thomas M File, Jr, MD (2009). Risk factors and prevention of hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia in adults. *Am J Respir Crit Care Med*
- 64) Torres A, Aznar R, Gatell JM, et AL (1999). Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *A Rev Respir Dis* 142:523-528.

- 65) Torres A, Fabregas N, Ewig S, de la Bellacasa JP, Bauer TT, Rairez J (2000). Sampling methods for ventilator-associated pneumonia: validation using different histologic and microbiological references. *Crit Care Med* 28:2799-2804.
- 66) Weinstein M, Towns M, Quartey S, et al (1997). The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *CID* 24:584-602.
- 67) Wermert D, Marquette CH, Copin MC, Wallet F, Fraticelli A, Ramon P, Tonnel AB (1998). Influence of pulmonary bacteriology and histology on the yield of diagnostic procedures in ventilator-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 158:139-147
- 68) Williams D., Yungbluth M, Adams G, et al.(1985) – The role of fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of immunocompromised hosts with diffuse pulmonary
- 69) William J. Fulkerson, M.D. (1984). *Fiberoptic Bronchoscopy*. The New England Journal of Medicine
- 70) Wunderink RG (2000). Clinical criteria in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 117:191S-194S.
- 71) Wunderink, RG, Woldenberg, LS, Zeiss, J. Et al. (1992). The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. *Chest* 101:458.