

Parte II – Pneumonia nosocomial

1. EPIDEMIOLOGIA

Os agentes etiológicos responsáveis por *pneumonias nosocomiais* (PN) variam, entre os hospitais, como consequência das diferentes populações estudadas e dos métodos diagnósticos utilizados^(1,2). As bactérias são os agentes mais comuns e as infecções polimicrobianas variam de 13 a 54%⁽³⁻⁵⁾. As bactérias aeróbias gram-negativas são as mais frequentes. Dentre as gram-positivas, predomina o *S. aureus*. Com exceção dos dados reportados por Bartlett⁽³⁾, os anaeróbios são infreqüentes, o mesmo ocorrendo com fungos e vírus. *S. pneumoniae* e *H. influenza* têm sido isolados de pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica^(6,7).

A Quadro 1 mostra as bactérias isoladas em 11 hospitais de três Estados brasileiros.

QUADRO 1 Prevalência dos agentes bacterianos em hospitais brasileiros	
Ordem de prevalência	% Representada pela espécie (n)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	30,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	19,6
<i>Acinetobacter</i> spp.	13,0
<i>Klebsiella</i> spp.	9,5
<i>Enterobacter</i> spp.	8,4
<i>Enterococcus</i> spp.	4,0
<i>Serratia</i> spp.	4,0
<i>Escherichia coli</i>	3,4
<i>Stenophthomomas maltophilia</i>	2,5
<i>Proteus</i> spp.	1,0
Estafilococos coagulase-negativa	0,6
Dados do programa SENTRY de vigilância, 1997-1998.	

Segundo o *National Hospital Infection Surveillance System* (NNIS) dos Estados Unidos da América (EUA), a pneumonia nosocomial, diagnosticada conforme os critérios do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), é responsável por cerca de 15% de todas as infecções hospitalares, ocupando o segundo lugar em frequência. Sua incidência é de 6 por 1.000 altas hospitalares (NNIS, 1984), variando de 4,2 a 7,7, na dependência do tipo de hospital (se universitário ou não), e, provavelmente, refletindo diferentes populações de pacientes sob risco de adquirir pneumonia nosocomial^(1,8).

1.1. PNEUMONIAS BACTERIANAS

Nos anos 70, um estudo do *Efficacy of Hospital Infection Control* relatou que 75% das PN ocorreram em pacientes que haviam sido submetidos a um procedimento cirúrgico, cujo risco foi 38 vezes maior no pós-operatório de cirurgias toracoabdominais⁽⁹⁾. Estudos mais recentes, incluindo os *NNIS Studies*, têm identificado outros subgrupos de pacientes de maior risco, tais como: (1) os submetidos a intubação endotraqueal e/ou ventilação mecânica; (2) aqueles com depressão do nível de consciência; (3) nos indivíduos vítimas de aspiração de grande volume de secreção; (4) nos portadores de DPOC e (5) aqueles com idade superior a 70 anos. Outros fatores de risco compreendem: o uso de cimetidina, com ou sem antiácido; o uso prévio de antimicrobianos; a presença de sonda nasogástrica; trauma grave e broncoscopia recente⁽¹⁰⁻¹⁵⁾.

A estratificação da incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) e do tipo de UTI onde ela se desenvolve, segundo o NNIS, demonstra que a frequência média variou de 4,7/1.000 dias de ventilação nas UTIs pediátricas, a 34,4/1.000 dias de ventilação nas UTIs de queimados. Em contraste, a incidência de pneumonia por 1.000 dias de UTI em pacientes que não usaram prótese respiratória invasiva variou de zero, nas UTIs pediátricas e de cuidados respiratórios, a 3,2% nas UTIs de trauma⁽¹⁶⁾.

A mortalidade total por PN é alta, de 20 a 50% (CDC). Entretanto, a mortalidade atribuível diretamente à pneumonia (número de óbitos dependentes exclusivamente da pneumonia) é de 30 a 33%, sendo responsável por até 60% de todos os óbitos decorrentes de infecção hospitalar^(12,17-19). A PAVM tem taxa de mortalidade mais elevada. Todavia, deve-se considerar outros fatores, notadamente a falência de outros órgãos e a doença pulmonar subjacente^(20,21).

Em relação à *Legionella*, vários surtos de infecção hospitalar têm sido registrados. A epidemiologia de casos esporádicos (não relacionados a surtos) de infecção hospitalar não tem sido bem elucidada. É recomendável a procura de novos casos, a partir de um outro recentemente diagnosticado naquela instituição. Dos 196 casos de legioneloses adquiridas em ambiente hospitalar, relatados na Inglaterra e País de Gales entre 1980 e 1992, 69% ocorreram durante 22 surtos (definidos como dois ou mais casos surgidos na instituição durante um período

de 6 meses); 9% foram identificados antes ou depois dos 6 meses do surto hospitalar, 13% foram associados à identificação de casos esporádicos e somente 9% ocorreram na ausência de surto ou de caso esporádico⁽²²⁾. Nos EUA, dados de hospitais demonstram uma incidência de legionelose que varia de 0 a 14%⁽²³⁻²⁵⁾.

Legionella spp é comumente encontrada em ambientes aquáticos⁽²⁶⁾ e podem entrar nos sistemas de água do hospital em quantidade não detectável. Torres de refrigeração, condensadores evaporativos, condutos de distribuição de água aquecida e sistemas de produção de água destilada podem propiciar um ambiente favorável à sua multiplicação e dispersão. Água estagnada, à temperatura de 25 a 42°C, e a presença de amebas, capazes de permitir o crescimento intracelular das legionelas são fatores que favorecem o seu desenvolvimento^(27,28). O risco de infecção devida à exposição a água contaminada está na dependência do tipo e da intensidade da exposição, além do estado de saúde do indivíduo^(29,30).

Pacientes com enfermidades crônicas graves ou com imunodepressão têm alto risco de infecção por legionela. *Diabetes mellitus*, doença pulmonar crônica, neoplasias não-hematológicas, tabagismo e idade avançada configuram risco moderadamente aumentado. A presença de doenças subjacentes e idade avançada aumentam a mortalidade por legionelose.

Entre junho de 1989 e maio de 1990, ocorreu um surto de legionelose na Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas-FMUSP, de São Paulo. Oito casos de infecção causada por *Legionella pneumophila* sorogrupo 1 (7 pneumonias e 1 derrame pleural) foram diagnosticados. A fonte das bactérias foi atribuída à caixa d'água do chuveiro. Somente a substituição por chuveiros elétricos resolveu definitivamente a fonte de infecção^(31,32).

Entre 1980 e 1989, o CDC relatou 3.524 casos de legionelose. A análise estatística multivariada demonstrou que imunodepressão, idade avançada, doença renal em estágio final, câncer e aquisição hospitalar da doença estavam associadas, de forma independente, a maior mortalidade. A mortalidade de PN por legionela em 803 casos foi de 40%, quando comparada com a mortalidade de 20%, dos 2.721 pacientes com pneumonia adquirida na comunidade, provavelmente, por refletir a maior gravidade de doenças subjacentes dos pacientes hospitalizados.

1.2. INFECÇÕES FÚNGICAS

A infecção fúngica hospitalar é qualquer micose adquirida no ambiente hospitalar ou desenvolvida durante o curso da hospitalização, envolvendo fungos filamentosos causadores de aspergilose, scedosporiose e zigomicose, podendo ser fruto de uma colonização endógena (candidose) ou resultar de reativação de uma lesão quiescente (criptococose)⁽³³⁾.

1.2.1. Infecção por fungos filamentosos

Os propágulos dos fungos filamentosos geralmente penetram no hospedeiro por via inalatória. O principal elemento fúngico observado ao exame microscópico de espécimes clínicos é a presença de uma hifa. As hifas hialinas podem medir 3-5µm e ter forma septada (aspergilose, scedosporiose) ou podem ser largas (mais de 7µm), sem septos e com ramificações aberrantes (zigomicose).

Espécies de aspergilos podem ser isoladas em cultivos, a partir de várias fontes hospitalares: ar não-filtrado; sistemas de ventilação contaminados; poeira proveniente de construções, reformas e demolições; alimentos e plantas ornamentais. Os fatores de risco para a aspergilose envolvem a presença de cavidade pulmonar, asma brônquica, fibrose cística ou neutropenia profunda (média de 42 dias e menos de 500 neutrófilos/µl).

Na scedosporiose, os conídios fúngicos estão amplamente distribuídos na natureza, especialmente em matéria orgânica em decomposição e água estagnada. As condições predispontes são semelhantes às da aspergilose.

Os esporangiosporos dos zigomicetos estão, também, amplamente distribuídos na natureza, especialmente em alimentos em decomposição. Os principais fatores de risco são: doença hematológica maligna, *diabetes mellitus*, transplante de órgãos sólidos e corticoterapia.

1.2.2. Infecções por fungos leveduriformes

A *Candida* tornou-se uma das mais frequentes causas de infecção hospitalar. Contudo, a infecção pulmonar é incomum, especialmente sob a forma de pneumonia primária. *C. albicans* é a espécie mais comum (50 a 70% dos casos); seguida pela *C. tropicalis*, que apresenta especial tropismo renal; e a *C. parapsilose*, que prolifera em soluções glicosadas e apresenta aderência por material plástico (cateter vascular, alimentação parenteral, etc.).

Cryptococcus neoformans apresenta duas variedades, que se responsabilizam por entidades clínicas distintas: a var. *gattii* é um patógeno primário, ocorre em áreas de clima tropical e subtropical, e está relacionada a plantações de eucaliptos. A var. *neoformans* é oportunista, tem distribuição universal e está relacionada a fezes de pombo. O principal fator de risco é a deficiência da imunidade celular (ex.: AIDS).

2. PATOGENIA

2.1. PNEUMONIAS BACTERIANAS

No cenário das PN, as bactérias invadem o trato respiratório inferior mediante a aspiração de secreção presente na orofaringe; ou por inalação de aerossóis contaminados; ou, menos freqüentemente, por disseminação hematogênica, originada de um foco a distância. A translocação bacteriana, a partir do trato gastrointestinal, tem sido

considerada uma via alternativa de infecção. Dessas rotas, a aspiração é a mais freqüente. Estudos com marcadores radioisotópicos demonstram que 45% dos adultos saudáveis aspiram durante o sono⁽³⁴⁾. Pacientes com maior probabilidade de aspirar são os que apresentam anormalidades nos mecanismos de deglutição; os que têm depressão do nível de consciência; aqueles submetidos a instrumentação do trato gastrointestinal ou das vias aéreas inferiores, sobretudo na vigência de ventilação mecânica; e naqueles em pós-operatório de cirurgia abdominal^(10,12).

Os fatores que propiciam a subversão da microbiota autóctone da orofaringe, permitindo sua colonização por germes primariamente patogênicos, compreendem: coma, hipotensão, acidose, uremia, alcoolismo, *diabetes mellitus*, leucocitose, leucopenia, doença pulmonar, uso de antibióticos e tubos nasogástricos ou endotraqueais^(35,36).

A colonização por bacilos gram-negativos começa pela aderência destas bactérias às células epiteliais da orofaringe ou da mucosa traqueobrônquica. A aderência depende de: a) mecanismos bacterianos – presença de cílios, *pili*, cápsula, produção de elastase ou mucinase; b) das células do hospedeiro – síntese de proteínas e polissacarídeos de superfície; c) do ambiente – pH e presença de mucina no sistema respiratório. A fibronectina, uma glicoproteína capaz de inibir a aderência de bacilos gram-negativos à orofaringe, pode ter a sua eficácia comprometida por diversos mecanismos, dentre eles, a desnutrição, enfermidades graves e estados pós-operatórios.

O estômago é considerado um reservatório de microorganismos com o potencial de favorecer o surgimento de PN, na dependência da condição subjacente do hospedeiro e de eventuais intervenções com objetivos profiláticos ou terapêuticos⁽³⁷⁾. Bactérias, muito raramente, mantêm-se viáveis em meio a um pH < 2⁽³⁸⁾. Quando ≥ 4, os microorganismos multiplicam-se rapidamente na luz do estômago, atingindo altas concentrações⁽³⁹⁾. Tal multiplicação pode ocorrer espontaneamente – em indivíduos com idade avançada, sobretudo na presença de acloridria, de íleo adinâmico e de doença gastroduodenal –, ou, de forma induzida, na vigência de alimentação enteral e quando do uso de antiácidos e antagonista H-2.

A inalação de aerossóis contaminados, usados para terapia respiratória ou em anestesiologia, são portas de entrada de bactérias para as vias aéreas inferiores. Os fluidos veiculados sob a forma de aerossóis nos circuitos de terapêutica inalatória podem albergar grandes concentrações bacterianas, chegando às pequenas vias aéreas. Este fato é mais grave nos pacientes com traqueostomia ou sob intubação translaríngea, pela facilidade de acesso direto às vias aéreas inferiores.

Raramente, a PN ocorre devido à disseminação hematogênica, a partir de um sítio infectado (flebite purulenta,

endocardite do lado direito, etc). Por fim, a translocação bacteriana, através da passagem de bactérias viáveis, da luz do trato gastrointestinal para um linfonodo mesentérico e daí para os pulmões, tem sido demonstrada em modelos animais. Postula-se que isto ocorra em pacientes imunodeprimidos, com câncer, ou em grandes queimados, não estando, no entanto, definitivamente comprovado⁽⁴⁰⁾.

2.2. INFECÇÕES FÚNGICAS

Aspergilose e scedosporiose são doenças espectrais e as manifestações clínicas dependem das condições do hospedeiro. A partir da inalação dos conídios fúngicos, se estes se assestam em uma cavidade pulmonar, forma-se a bola fúngica; quando retidos nas vias aéreas devido ao muco espesso (asma e fibrose cística), podem dar origem à doença fúngica broncopulmonar alérgica; se o paciente for neutropênico, o potencial patogênico expressa-se sob a forma de doença fúngica invasiva de aspecto pneumônico.

À semelhança da aspergilose, a zigomicose (mucormicose) tem apresentação clínica dependente da condição do hospedeiro: a) cetoacidose diabética: forma rinocerebral; b) leucemia e linfoma: apresentação pulmonar ou disseminada; c) desnutrição crônica: forma gastrointestinal.

A candidose pulmonar pode decorrer de aspiração: forma broncopneumônica primária; ou de disseminação hemática: forma secundária. A *C. albicans* faz parte da microbiota normal do tubo digestivo, o que propicia sua migração para a via aérea inferior, explicando a freqüência com que é isolada em espécimes colhidos das vias respiratórias, especialmente em pacientes usando corticosteróides e antibióticos. Por outro lado, o parênquima pulmonar não é propício para a proliferação da candida. As espécies não-*albicans* são adquiridas, usualmente, de maneira iatrogênica, através de equipamentos intravenosos.

Na criptococose, após a inalação dos propágulos fúngicos, ambas as variedades apresentam tropismo pelo sistema nervoso central. Porém, a variedade *gattii* apresenta-se, freqüentemente, sob a forma de pneumonia e de massas pulmonares.

3. IMPACTO ECONÔMICO

A pneumonia hospitalar é responsável por um aumento da morbidade, gerando um tempo de hospitalização prolongado, em média 4 a 9 dias⁽⁴¹⁻⁴³⁾. Nos EUA, uma estimativa do custo direto, relacionado ao tempo de permanência hospitalar adicional, como consequência de PN, é de 4,5 bilhões de dólares⁽⁴¹⁾. O custo elevado, associado às altas taxas de mortalidade, tornam a PN o mais impor-

tante problema de controle de infecção hospitalar. Os dados sugerem que medidas de prevenção, que promovam a redução da taxa de infecção, poderiam tornar-se custo-efetivas, a exemplo do uso de exercícios no pré e pós-operatório, hiperinsuflação pulmonar sustentada e espirometria de incentivo, além da desinfecção e/ou esterilização de equipamentos utilizados na investigação diagnóstica e de terapia respiratória.

4. FATORES DE RISCO

Diversos fatores têm sido responsabilizados pelo aumento do risco de PN, sobretudo em pacientes submetidos a cuidados intensivos e sob ventilação mecânica. Estes fatores de risco podem estar relacionados às condições clínicas do hospedeiro; às medidas que visam ao controle de infecções; bem como, às características das práticas intervencionistas, de monitoramento, de diagnóstico e terapêutica⁽⁴⁴⁾. A incidência da PN nos últimos 20 anos depende diretamente do perfil dos pacientes admitidos em UTI, caracterizando-se por um contingente de indivíduos mais idosos, com doenças subjacentes de maior gravidade, pela utilização mais freqüente de métodos invasivos e de ventilação artificial, de cirurgias de grande porte, além do uso corriqueiro de terapia imunossupressora, aumentando a suscetibilidade do hospedeiro às infecções bacterianas e à mortalidade.

4.1. RELACIONADOS AO PACIENTE

Diversas condições clínicas predispõem à colonização bacteriana e, conseqüentemente, à PN, sobretudo as que comprometem os mecanismos de defesa do hospedeiro, notadamente a idade avançada, doença aguda ou crônica grave, coma, desnutrição, hospitalização prolongada, hipotensão, acidose metabólica, tabagismo e a presença de inúmeras outras comorbidades. Dentre elas, as alterações do SNC, DPOC, *diabetes mellitus*, alcoolismo, uremia e insuficiência respiratória.

4.2. RELACIONADOS AO CONTROLE DE INFECÇÃO

O controle inadequado de infecções nosocomiais pode determinar a transmissão de patógenos, especialmente pelas mãos da equipe assistencial. Em geral, ocorre por mãos que não foram adequadamente lavadas ou pela falta de troca de luvas entre o atendimento a um e a outro paciente; ou, ainda, pelo uso de equipamentos de terapia respiratória contaminados. Pacientes sob ventilação mecânica têm 6 a 21 vezes maior risco em adquirir pneumonia, comparados com os que não recebem suporte ventilatório invasivo. Este risco pode ser atribuído, parcialmente, ao carreamento de bactérias da orofaringe para a traquéia, durante o ato da intubação, principalmente quando o paciente tem alterações dos mecanismos de defesa

pela existência de doenças subjacentes. Além disso, as bactérias podem agregar-se à parede do tubo, formando um biofilme que a protege da ação de antimicrobianos e dos mecanismos de defesa do organismo. Os agregados bacterianos são desalojados da parede pelo fluxo ventilatório e manipulação do tubo, com conseqüente embolização para o trato respiratório inferior. O risco de pneumonia está também aumentado pelo acesso direto da bactéria ao trato respiratório inferior, causado por eventuais vazamentos ao redor do balonete endotraqueal⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾.

4.3. RELACIONADOS A INTERVENÇÕES

4.3.1. Aspirações de secreções

Cerca de 45% dos indivíduos hígidos costumam aspirar pequena quantidade de secreção durante o sono, que logo é eliminada pela ação dos mecanismos de defesa das vias aéreas. Os acometidos por problemas neuromusculares, naqueles excessivamente sedados, nos portadores de distúrbios da deglutição ou de dismotilidade do aparelho digestivo, a aspiração é mais freqüente e intensa, havendo maior dificuldade para remover as secreções. A presença de distensão abdominal e instalação de sondas nasogástricas e cânulas traqueais podem induzir à aspiração.

4.3.2. Cirurgias

O pós-operatório implica maior risco de pneumonia, ocorrendo, segundo algumas séries, em 17% dos casos. Os pacientes de maior risco são os obesos, aqueles com mais de 70 anos, ou, ainda, os que têm DPOC associada. Cirurgias torácicas ou abdominais altas, tempo de internação pré-operatório e tempo cirúrgico prolongados, anormalidades nos testes de função pulmonar, história de tabagismo, presença de traqueostomia, intubação prolongada e desnutrição constituem-se em fatores de risco adicional.

4.3.3. Medicamentos

O emprego excessivo de sedativos e de bloqueadores neuromusculares propicia a retenção de secreções e favorece a aspiração. O uso inadequado de antibióticos está associado a maior risco de pneumonia, resultando em maior impacto na morbimortalidade por selecionar germes multirresistentes.

Diversos estudos demonstram aumento da incidência de pneumonia nos indivíduos em uso de antiácidos e antagonistas-H₂, usados na profilaxia de hemorragias digestivas. Entretanto, uma metanálise contesta esses resultados⁽⁴⁷⁾.

Costuma haver uma correlação linear entre a elevação do pH e o aumento do número de bactérias no suco gástrico. Com o pH mantido abaixo de 3,5, raras bactérias são encontradas. Todavia, quando maior ou igual a 4, a

concentração de bactérias sofre multiplicação progressiva^(37,48).

O estômago é normalmente estéril devido às propriedades bactericidas do ácido clorídrico, que previne a colonização e multiplicação de bactérias ingeridas. Em pacientes críticos, o pH gástrico está frequentemente alterado, por conta de idade avançada, redução da perfusão do estômago relacionada a distúrbios hemodinâmicos, alimentação enteral e uso de drogas.

4.3.4. Sondas, alimentação enteral e posicionamento do paciente

Quase todos os pacientes sob ventilação mecânica têm sondas inseridas para manejo de secreções gástricas e intestinais, para prevenir distensões e fornecer suporte nutricional. Sua presença promove estagnação de secreções e maior colonização da orofaringe, além de aumentar o refluxo e trazer maior risco de aspiração. Por outro lado, a permanência demasiada de sondas e cânulas introduzidas por via nasal representa o principal fator responsável pelas sinusites nosocomiais, frequentemente de pouca expressão clínica, mas capazes de originar sepse, especialmente em diabéticos e usuários de corticosteróides.

A dieta gástrica ou enteral, se ministrada em grande volume, especialmente quando em *bolus*, implica maior risco de distensão abdominal, aspiração e pneumonia. Outro fato relevante, que costuma ocorrer em até 40% dos casos, é a migração acidental da extremidade distal da sonda para o esôfago. Ainda, a manipulação do alimento a ser ministrado por sonda pode resultar em contaminação. Como demonstrado através de culturas sequenciais, as mesmas bactérias presentes nos recipientes que contêm os alimentos poderão ser identificadas no estômago e, mais tarde, na orofaringe e traquéia^(20,21).

A infusão contínua de alimentos, com interrupção noturna, mantém a motilidade gastrointestinal e a integridade da mucosa, minimizando a estase e, provavelmente, a translocação bacteriana. Os episódios de aspiração são mais frequentes quando o paciente é posicionado em decúbito supino⁽⁴⁹⁾.

5. DIAGNÓSTICO DAS PNEUMONIAS NOSOCOMIAIS

A pneumonia nosocomial é definida como aquela que se instala de 48 a 72h após a internação, não sendo produzida por germes previamente incubados no momento da admissão. Também se considera como de natureza hospitalar a pneumonia que ocorrer 48 a 72h após a alta hospitalar. A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) é aquela que se instala após 48h de ventilação mecânica, excluindo-se os casos de pneumonias como causa da insuficiência respiratória.

Caracteristicamente, a pneumonia é definida pela presença de infiltração neutrofílica de bronquíolos e alvéolos, fagocitose, formação de abscessos e cultura quantitativa de parênquima pulmonar com concentração bacteriana acima de 10^4 unidades formadoras de colônias (ufc)/grama de tecido. Trata-se de uma definição histopatológica/microbiológica de pouco valor na prática clínica diária, devido à dificuldade na obtenção dos fragmentos de tecido pulmonar. Esta dificuldade limita a sua utilização como padrão-áureo, resultando daí várias das controvérsias sobre o diagnóstico invasivo.

5.1. DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Todo paciente com suspeita de PN deve ter um estudo radiológico do tórax, preferentemente nas projeções frontal e perfil. Em pacientes graves, nas unidades de terapia intensiva, a técnica utilizada rotineiramente é a incidência ântero-posterior realizada com aparelhos portáteis. É desejado que, na repetição das radiografias, a técnica seja padronizada, capaz de permitir a comparação entre as imagens obtidas nas diversas etapas da evolução. Outra limitação de ordem técnica reside na avaliação de presumíveis alterações pleurais, sobretudo o pneumotórax, e na distinção entre o componente pleural e o parenquimatoso, na presença de opacidades maldefinidas em porções pendentes do tórax. Pacientes internados em UTI, especialmente quando em uso de suporte ventilatório invasivo, são radiografados em posição supina ou com o tórax ligeiramente elevado. Nesses casos, a migração dorsal ascendente do derrame pleural livre, devido à superposição, no trajeto dos raios, ao parênquima pulmonar, induz a erros de interpretação (diagnóstico falso-positivo de pneumonia). Por outro lado, quando utilizada essa técnica, o deslocamento ventral de eventuais câmaras gasosas pleurais pode tornar o pneumotórax imperceptível.

O estudo radiológico é indispensável, por demonstrar a natureza e a extensão dos infiltrados, além da presença eventual de complicações (coleções pleurais, áreas de necrose, etc.). No entanto, estudos baseados em material de necropsia, utilizando-se, como referência, culturas quantitativas do tecido pulmonar e os aspectos histopatológicos, demonstram que, em uma fase precoce, a radiografia do tórax pode ser considerada normal, a despeito da presença de bronquiolite infecciosa e, até mesmo, de focos incipientes de pneumonia ou de microabscessos.

Alguns sinais radiológicos específicos têm sido estudados, com a sensibilidade variando de 87 a 100%, para infiltrados alveolares; 58 a 83%, para broncograma aéreo; e 50 a 78%, para um infiltrado novo ou progressivo^(50,51).

Cabe registrar que outras doenças pulmonares agudas podem apresentar imagens semelhantes, dentre elas: a

síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), a embolia pulmonar com infarto, as atelectasias, o edema pulmonar, a broncoaspiração, as reações a drogas e outras.

A tomografia computadorizada de tórax pode ser útil, trazendo dados adicionais na pesquisa de cavidades e de coleções pleurais, nas lesões complexas de localização dúbia e nas manifestações radiológicas da SARA.

A ultra-sonografia do tórax é uma técnica útil para o diagnóstico de coleções pleurais, especialmente nos pacientes limitados ao leito nas UTIs, quando a radiografia em decúbito lateral com raios horizontais não está disponível. Auxilia na orientação de toracocenteses diagnósticas/terapêuticas.

5.2. HEMOCULTURAS

Recomenda-se a coleta de duas a três amostras para hemoculturas (20mL) com intervalos de 10 minutos, obtidas de diferentes sítios. Devem ser coletadas, preferencialmente, antes do início da antibioticoterapia ou de eventuais modificações terapêuticas. Na vigência do uso de antibióticos, colocar o sangue em frascos adequados com inibidores de antimicrobianos.

Em, pelo menos, 50% dos portadores de PN com hemoculturas positivas, outros sítios adicionais de infecção podem ser responsabilizados como fonte da bacteremia, tais como: sinusite, infecção por cateteres, infecção do trato urinário ou peritonite. A sensibilidade relatada na literatura é de 8 a 20%.

5.3. EXAME DO ESCARRO

Em vista da simplicidade, do baixo custo e da rapidez dos resultados, o exame do escarro tem utilidade, especialmente na orientação terapêutica inicial. A bacterioscopia, pela técnica de gram, e a cultura, têm valor limitado, devendo-se interpretar os resultados com reserva. A técnica de gram colabora definindo o predomínio bacteriano. Nas culturas, a bactéria causadora da pneumonia habitualmente está presente, embora venha acompanhada de outros germes colonizadores das vias aéreas. Na valorização dos achados, é de fundamental importância avaliar sua qualidade através de:

- presença de mais de 25 polimorfonucleares em campo microscópico de pequeno aumento;
- presença de menos de 10 células epiteliais em campo microscópico de pequeno aumento;
- concordância entre as bactérias avaliadas quantitativamente e aquelas que predominam nos esfregaços corados ao gram;
- presença de bactérias intracelulares, valorizada quando acima de 5% do total de neutrófilos.

Alguns microorganismos são sempre patogênicos quando encontrados no escarro, dentre eles: legionela, clamídia, *M. tuberculosis*, vírus da influenza, vírus sincicial res-

piratório, vírus da parainfluenza, estrongilóides, *Toxoplasma gondii*, *P. carinii*, *Histoplasma capsulatum* e *Cryptococcus neoformans*. Colorações especiais deverão ser utilizadas diante da suspeita destes agentes etiológicos.

5.4. SOROLOGIAS

Estudos sorológicos são de pequeno valor no diagnóstico da pneumonia hospitalar. Em algumas situações podem ser de auxílio para a análise retrospectiva e epidemiológica. Nos casos suspeitos de legionelose ou de viroses podem ser solicitados.

5.5. OUTROS MEIOS DIAGNÓSTICOS IMUNOLÓGICOS

Diante da suspeita de pneumonia causada por legionela, pneumococo ou criptococo, o achado dos antígenos séricos ou urinários pode contribuir para o diagnóstico.

5.6. TÉCNICAS NÃO-BRONCOSCÓPICAS PARA A COLETA DE MATERIAL

5.6.1. Aspirado endotraqueal

Em pacientes intubados ou traqueostomizados, o aspirado endotraqueal (AT) é um exame de fácil realização e baixo custo, além de prescindir da presença de um especialista. Proporciona material para avaliação bacterioscópica inicial, orientando a terapêutica, em primeira instância.

Essa técnica mostra-se sensível, porém com baixa especificidade. Assim como citado para o exame do escarro, outros microorganismos podem ser pesquisados no aspirado endotraqueal.

A cultura qualitativa da secreção endotraqueal é o método mais utilizado, apesar da baixa especificidade. Permite fazer o registro da microbiota local e estabelecer o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos. Apresenta alto valor preditivo negativo para pneumonia. O grande obstáculo à sua interpretação reside na freqüente contaminação das amostras por germes que colonizam as vias aéreas, sobretudo dos indivíduos moderada a gravemente enfermos, como naqueles em uso de vias aéreas artificiais.

A sensibilidade e especificidade dos estudos que analisam espécimes endotraqueais variam de 38 a 100% e de 14 a 100%, respectivamente⁽⁵²⁾. Apenas um estudo⁽⁵³⁾ avaliou o impacto da abordagem com aspirado endotraqueal e cultura qualitativa no diagnóstico da PAVM, mostrando maior mortalidade neste grupo de pacientes. Desta forma, apesar de todas as limitações, ainda não existem dados suficientes para uma opinião de consenso sobre a utilidade deste método diagnóstico.

5.7. TÉCNICAS BRONCOSCÓPICAS DE COLHEITA DE MATERIAL

5.7.1. Escovado brônquico protegido (EBP)

Precursora de todas as outras técnicas para colheita de secreção das vias aéreas inferiores, o EBP tem sido am-

plamente empregado por ser de fácil execução. A técnica-padrão, descrita por Winberly⁽⁵⁴⁾, utiliza cateter de duplo-lume com escova no seu interior e extremidade ocluída com polietilenoglicol.

Nos diversos estudos, a sensibilidade varia de 33% a mais de 95%, mesmo quando utilizados dados de necropsia para confronto. A especificidade varia de 50 a 100%, com a maioria dos estudos mostrando uma média de 95%. Assim, o EBP é mais específico e menos sensível que o AT⁽⁵⁵⁾.

5.7.2. Lavado broncoalveolar convencional

Possivelmente, esta é a técnica broncoscópica mais utilizada na atualidade, por sua fácil exeqüibilidade, segurança, baixo custo e bons resultados.

A sensibilidade das culturas quantitativas do LBA varia de 42 a 93%, com uma média de 73%. A especificidade varia de 45 a 100%, média de 82%, determinando a presença de resultados falso-positivos em 20% dos casos⁽⁵⁶⁾.

A detecção de organismos intracelulares foi avaliada em 12 estudos. A sensibilidade e a especificidade variam, de 37 a 100% e de 89 a 100%, respectivamente. Mediante a aplicação da técnica padronizada, cujos resultados devem ser interpretados à luz dos dados clínicos, alguns estudos sugerem que a identificação de bactérias fagocitadas é um marcador altamente específico para PAVM⁽⁵⁶⁾.

5.7.3. Lavado broncoalveolar protegido

Associa a proteção do EBP (maior especificidade) com a colheita mais abrangente do LBA (maior sensibilidade). Apresenta sensibilidade de 92% e especificidade de 97%^(6,7) e também possibilita a análise de organismos fagocitados.

Em resumo: qual método invasivo deve ser preferido?

Dos 14 estudos que compararam o EBP com outras técnicas invasivas, nenhum mostrou superioridade de um método sobre o outro⁽⁵⁵⁾. Logo, a técnica a ser escolhida deve ser aquela que esteja acessível, já padronizada no local e com uma equipe adequadamente treinada.

5.8. TORACOCENTESE

Uma toracocentese diagnóstica permite identificar o agente de uma PN complicada com empiema. A presença de empiema deve ser investigada em pacientes com derrame pleural parapneumônico, especialmente se a espessura da coluna líquida, demonstrada por radiografia do tórax realizada em decúbito lateral com raios horizontais for superior a 10mm, especialmente na presença de quadros toxêmicos. A análise do líquido pleural deve incluir: medida do pH por técnica gasométrica (quando o aspecto for amarelo-citrino ou ligeiramente turvo), dosagem de

proteínas, citometria com a contagem diferencial, desidrogenase láctica e glicose. A análise bioquímica deve ser confrontada simultaneamente com os seus valores no plasma. Exame direto pelas colorações de gram, Ziehl-Neelsen (para BAAR) e culturas para bactérias piogênicas, fungos e micobactérias devem ser obtidos. Descartando-se a possibilidade de contaminação, a identificação de bactérias no líquido pleural é específica ao diagnóstico etiológico da pneumonia.

5.9. BIÓPSIA PULMONAR A CÉU ABERTO

Esta técnica, por seu caráter invasivo, maior custo e maior morbidade, fica reservada para o diagnóstico etiológico das pneumonias em pacientes imunocomprometidos, sobretudo quando há rápida progressão dos infiltrados pulmonares e da insuficiência respiratória.

CONCLUSÕES

- Vários estudos têm demonstrado que, em casos não-responsivos à terapêutica inicial, a antibioticoterapia é modificada em 23,9 a 68%, após os resultados das culturas.
- Em trabalho realizado com paciente portadores de PAVM, houve correção do esquema antibiótico em 43,7%, após os resultados das culturas. Entretanto, o impacto na mortalidade, provocado pelo ajuste terapêutico, orientado por resultados de culturas quantitativas em amostras obtidas por técnicas broncoscópicas, ainda é objeto de controvérsia.
- Outro fator importante na coleta microbiológica rotineira é o conhecimento da microbiota local e de seu perfil de sensibilidade aos antibióticos. Tais dados serão importantes na decisão do esquema antibiótico empírico a ser recomendado naquela instituição em situações futuras.
- As técnicas broncoscópicas são as que apresentam o maior rendimento para o diagnóstico etiológico das pneumonias hospitalares.
- Nos locais em que não se disponha dos procedimentos broncoscópicos, outro método de coleta deverá ser utilizado (ex.: AT), ainda que se considerando sua menor especificidade.

6. CRITÉRIOS DE GRAVIDADE

Não existem estudos que definam os critérios de gravidade em PN. Dessa forma, os critérios estabelecidos para pneumonia comunitária grave são habitualmente estendidos ou adaptados para esta população⁽⁴⁴⁾. A pneumonia hospitalar grave resulta da presença de fatores de risco específicos, que normalmente são múltiplos, e/ou da virulência do agente infectante.

Frente a um paciente internado que desenvolve uma pneumonia, deve-se considerá-lo **grave** quando, pelo menos, **duas das condições** abaixo estiverem presentes:

- a) Frequência respiratória > 30/min.
- b) Insuficiência respiratória definida pela necessidade de mais de 35% de fração inspirada de oxigênio para manter a saturação arterial de O₂ maior que 90%.
- c) Envolvimento pulmonar multilobar (bilateral ou não).
- d) Pressão arterial sistólica < 90mmHg.
- e) Pressão arterial diastólica < 60mmHg.

PN de **moderada gravidade** é definida quando, no máximo, **uma dessas condições** for encontrada; é dita **leve**, quando nenhuma delas estiver presente.

Na evolução, deve-se considerar uma situação de maior gravidade quando existir:

- a) necessidade de suporte ventilatório (invasivo ou não-invasivo);
- b) progressão do infiltrado pulmonar em 50%, na presença de deterioração do quadro clínico;
- c) necessidade do uso de vasopressor por mais de 4 horas;
- d) creatinina > 2mg/dL ou aumento ≥ 2mg/dL em paciente com insuficiência renal prévia, ou insuficiência renal aguda requerendo diálise.

As bactérias patogênicas mais relacionadas à PN são os bacilos entéricos gram-negativos e o *S. aureus*, porém os estudos têm demonstrado que quase metade das pneumonias em pacientes mecanicamente ventilados (40%) têm etiologia polimicrobiana. O espectro de patógenos potencialmente relacionados a uma determinada pneumonia hospitalar pode ser definido por uma variedade de fatores, incluindo a gravidade da pneumonia, a presença

de comorbidades, terapias prévias (principalmente com antibióticos e corticóides) e o tempo de internação. O conhecimento desses fatores permite alocar os indivíduos em grupos que compõem a base para a decisão terapêutica (Quadro 2).

Para classificar os pacientes de forma adequada, três questões devem ser respondidas:

- Se a pneumonia é de grau leve, moderado ou grave?
- Existem características específicas do hospedeiro ou um fator que o predisponha à presença de um patógeno específico?
- Trata-se de uma pneumonia de início recente (< 5 dias de internação) ou tardio (> 5 dias)^{(57)?}

GRUPO 1: refere-se a pacientes com formas leves a moderadas de PN, identificadas a qualquer período da internação, sem comorbidades; ou uma PN grave de início recente. Estes pacientes, freqüentemente, são infectados por: *E. coli*, *Klebsiella sp.*, *Proteus sp.*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter sp.*, *H. influenzae*, *S. aureus* oxacilino-sensível e *S. pneumoniae*.

GRUPO 2: compreende pacientes com formas leves a moderadas, identificadas em qualquer fase do internação, porém com comorbidades que sugerem a presença de determinados agentes infecciosos:

- Cirurgia abdominal recente ou suspeita de broncoaspiração → anaeróbios.
- Coma, trauma craniocéfálico, *diabetes mellitus* e insuficiência renal → *S. aureus* oxacilino-resistente e fungos.
- Pacientes com internação prolongada em UTI, sobretudo quando em ventilação mecânica; quando do uso prévio de antibióticos ou de corticóides; na pre-

QUADRO 2 Etiologia das pneumonias nosocomiais na dependência da gravidade, dos fatores de risco e do tempo de instalação		
Pneumonia leve e moderada sem fatores de risco específicos. Início a qualquer tempo	Pneumonia leve e moderada com fatores de risco e início a qualquer tempo	Pneumonia grave com fatores de risco e instalação precoce e tardia
Gram-negativo entérico <i>Enterobacter ssp</i> <i>Klebsiella ssp</i> <i>Serratia ssp</i> <i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> oxacilino-sensível <i>S. pneumoniae</i> <i>H. Influenzae</i>	Anaeróbios (cirurgia abdominal e aspiração) <i>S. aureus</i> (coma, trauma craniano, <i>diabetes mellitus</i> e insuficiência renal) <i>Legionella sp</i> (alta dose de esteróides) <i>P. aeruginosa</i> (uso de esteróides, tempo prolongado na UTI e pneumopatia crônica)	<i>P. aeruginosa</i> <i>Acinetobacter sp</i> <i>S. aureus</i> oxacilino-resistente
ATS Guidelines revisado em 1999		

sença de defeitos estruturais broncopulmonares (bronquiectasias) → *Pseudomonas aeruginosa* e fungos.

- Pacientes diabéticos, neutropênicos, com uso de antibióticos ou corticóides → fungos.
- Uso de altas doses de corticóides → legionelas e fungos.

GRUPO 3: refere-se a pacientes com PN grave, com fatores de risco específico, de início recente; ou PN grave, de ocorrência tardia. Os germes mais freqüentemente envolvidos são: *P. aeruginosa*, *Acinetobacter sp.* e *S. aureus* oxacilino-resistente.

7. CRITÉRIOS PARA UTILIZAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS

Uma vez estabelecido o diagnóstico de PN, é imperativo o início imediato da antibioticoterapia empírica que, sabidamente, quando corretamente selecionada, reduz a morbimortalidade, devendo ser estruturada com base nos agentes mais freqüentemente isolados nesta situação. Se, por um lado, está definido que existe um aumento na mortalidade global e atribuída, associada a escolhas inadequadas dos antimicrobianos^(12,58), por outro, as variações regionais de prevalência dos agentes, associada à emergência de novos patógenos resistentes e multirresistentes, determinam a complexidade e o grande desafio do tratamento.

Com o objetivo de padronizar e sugerir uma estratégia terapêutica adequada, vários esquemas têm sido propostos nos diferentes consensos internacionais. **Entretanto, o conhecimento da prevalência dos germes em cada hospital e o perfil de sensibilidade dos mesmos aos antibióticos deverão nortear a escolha do tratamento empírico até que o agente esteja identificado.** Esta recomendação acha-se respaldada nos estudos que analisaram as variações da etiologia de PAVM em quatro instituições de diferentes países, onde foi observada ampla variabilidade entre os agentes e seus perfis de sensibilidade⁽⁵⁹⁾. Dessa forma, as recomendações gerais deveriam ser substituídas por estratégias específicas, baseadas nos agentes mais comuns e no padrão de resistência, que são dados extremamente dinâmicos e dependentes de cada instituição.

7.1. TRATAMENTO EMPÍRICO

Antes de iniciar o tratamento, algumas perguntas devem ser respondidas:

- 1) Qual a gravidade da pneumonia?
- 2) O hospedeiro apresenta alguma característica específica ou utilizou recentemente algum fármaco que o torne mais suscetível a determinados agentes em especial, ou estava em ventilação mecânica antes do início da pneumonia?
- 3) A pneumonia é de início recente ou tardio?

4) A presença de bacilos gram-negativos produtores de betalactamases de espectro estendido, pseudomonas multirresistente ou *S. aureus* oxacilino-resistente, são problemas já enfrentados na unidade em que o paciente está internado?

É importante salientar que poucos estudos que comparem esquemas empíricos de antibioticoterapia estão disponíveis na literatura. Vários deles apresentam falhas metodológicas, cujas conclusões são, no mínimo, discutíveis. Por isso, a maioria dos estudos que recomendam a terapêutica antimicrobiana empírica baseia-se principalmente nos estudos de sensibilidade *in vitro* e na elaboração de associações que sejam efetivas e capazes de reduzir o desenvolvimento de resistência bacteriana.

Com base nessas informações, fica proposto o seguinte algoritmo, com o intuito de orientar a escolha terapêutica, ressaltando-se a necessidade de que seja adaptado aos dados de cada hospital.

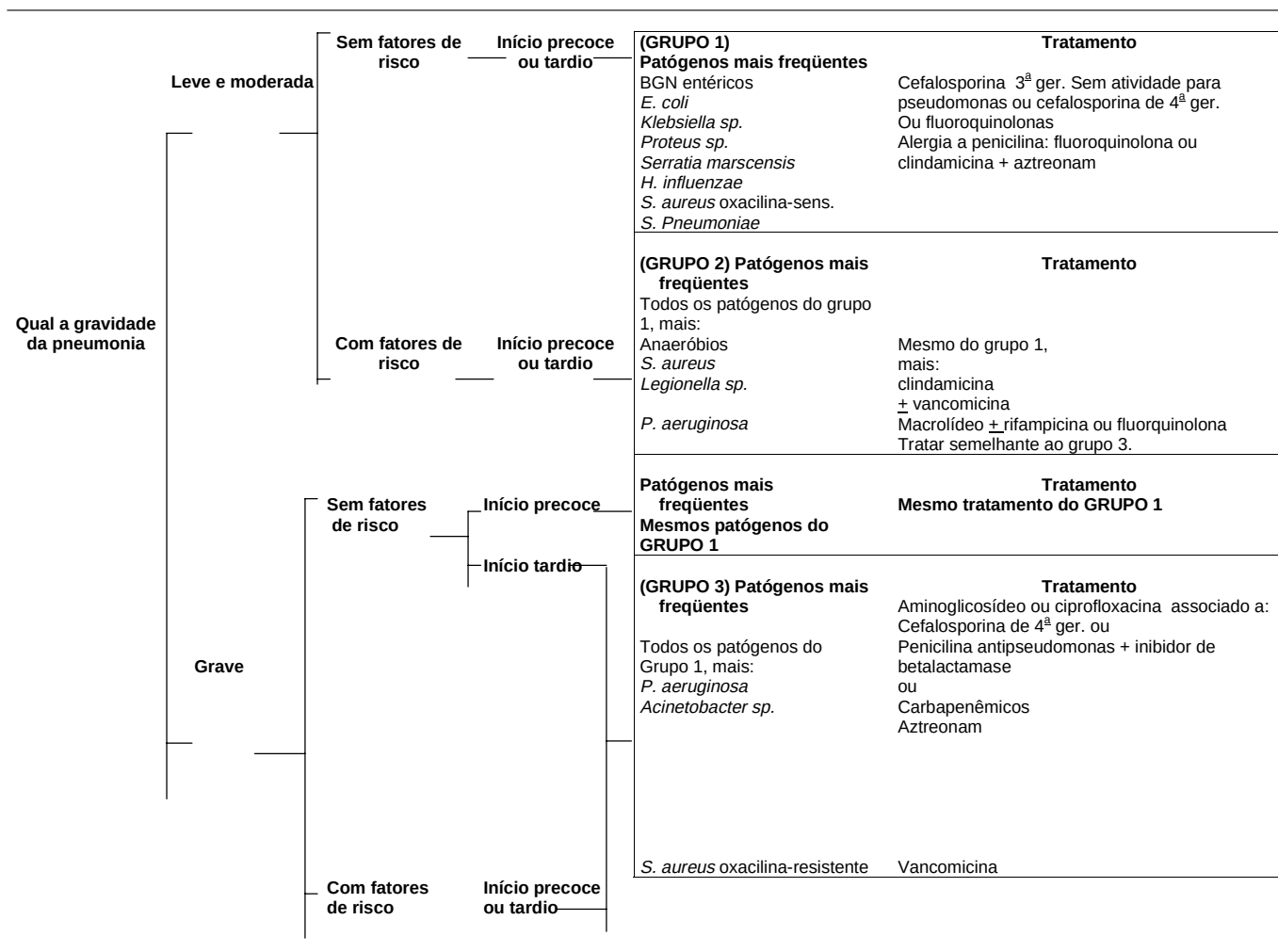
Quando o *S. aureus* é o agente etiológico presumido, a escolha terapêutica recai sobre os glicopeptídeos (vancomicina, teicoplanina). Se vier a ser isolado o *S. aureus* oxacilino-sensível, o glicopeptídeo deve ser substituído por oxacilina. Nos hospitais de baixa prevalência do *S. aureus* oxacilino-resistente, a oxacilina pode ser o antibiótico de escolha inicial. No entanto, convém salientar que o aumento de prevalência do *S. aureus* oxacilino-resistente, como agente de PN, é uma realidade global. Nos pacientes que apresentam pneumonia grave por *S. aureus* oxacilino-resistente, não-responsivos a glicopeptídeos, pode-se acrescentar rifampicina ou gentamicina. Em um futuro muito próximo, a disponibilidade de novos compostos no combate às infecções por cocos gram-positivos com sensibilidade reduzida aos glicopeptídeos aumentará o número de opções terapêuticas: estreptograminas (quinupristina/dalfopristina), oxazolidinonas (linezolida), everninomicinas (ziracin) e novos glicopeptídeos.

Quando bacilos gram-negativos são os agentes presumidos, vários esquemas têm sido sugeridos, dependendo da gravidade da pneumonia:

- pacientes com formas leves a moderadas, cuja pneumonia tenha surgido em qualquer período de internação, na ausência de comorbidades; ou em pneumonias graves de apresentação precoce (nos primeiros cinco dias de internação):
 - germes mais freqüentes: *E. coli*, *Klebsiella sp.*, *Proteus sp.*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter sp.*
 - germes menos freqüentes: *H. influenzae*, *S. aureus* oxacilina-sensível e *S. pneumoniae*.

Antibióticos recomendados: cefalosporina de terceira geração, desde que sem atividade antipseudomonas (ceftriaxona ou cefotaxima). Pode-se utilizar também um betalactâmico + inibidor de betalactamase ou uma fluoroquinolona.

ALGORITMO PARA TRATAMENTO EMPÍRICO DA PNEUMONIA HOSPITALAR



- Pacientes com formas leves a moderadas, com aparecimento em qualquer período de internação, porém com comorbidades, deve-se observar o seguinte:
 - após cirurgia abdominal com suspeita de broncoaspiração, anaeróbios deverão ser cobertos. Pode-se utilizar: betalactâmico + inibidor de betalactamase com ou sem clindamicina ou metronidazol;
 - em coma, trauma craniencefálico, *diabetes mellitus* e insuficiência renal, o *S. aureus* oxacilina-resistente deve ser considerado e tratado;
 - internação prolongada em UTI, uso prévio de antibióticos ou corticóides em altas doses, defeitos estruturais broncopulmonares (bronquiectasias) e na vigência de ventilação mecânica, a presença da *Pseudomonas aeruginosa* deve ser fortemente considerada, recomendando-se uma das seguintes opções: a) cefalosporina de quarta geração (cefepima) + aminoglicosídeo ou ciprofloxacina; b) carbapenêmicos (imipenem ou meropenem) + ami-

noglicosídeo; c) penicilina antipseudomonas com inibidor de betalactamases + aminoglicosídeo ou ciprofloxacina.

- É importante ressaltar que embora qualquer um dos esquemas acima possa ser efetivo, existem poucos dados sugerindo a superioridade de um esquema sobre o outro. Portanto, a decisão de qual adotar deverá ser baseada em informações do serviço de controle de infecção hospitalar e nos padrões de resistência do local.
- Em um estudo prospectivo e randomizado, Joshi *et al.*⁽⁶⁰⁾ compararam a piperacilina/tazobactam (PIP/TAZO) com ceftazidima (CEFTAZ), no tratamento dos pacientes com PN. A ambos os grupos, associou-se tobramicina. Os pacientes que usaram PIP/TAZO apresentaram taxas de melhora clínica mais significativas e de menor mortalidade (8,3% vs. 29,2%, p = 0,003). Outro estudo multicêntrico, randomizado⁽⁶¹⁾, comparou PIP/TAZO + amica-

cina, com CEFTAZ + amicacina, no tratamento da PAVM com o diagnóstico firmado por amostras protegidas e culturas quantitativas. De um total de 115 pacientes (51 PIP/TAZO e 64 CEFTAZ), as taxas de cura clínica e bacteriológica foram de 51% e 36%, respectivamente, e a taxa de mortalidade em 28 dias foi semelhante nos dois grupos. Os achados de Sieger *et al.*⁽⁶²⁾ sugeriram que o meropenem foi superior à associação de ceftazidima e tobramicina para o tratamento de PN. Entretanto, métodos não-quantitativos foram utilizados neste estudo e os dados sobre a gravidade entre os grupos foram insuficientes, conforme foi ressaltado por Bowton *et al.*⁽⁶³⁾. É importante salientar que os carbapenêmicos, por apresentarem um amplo espectro de ação contra cocos gram-positivos, bacilos gram-negativos e anaeróbios, devem ficar reservados para situações especiais, pois já existem relatos de germes resistentes – 34% de resistência para a *Pseudomonas aeruginosa* e 20% para o *Acinetobacter* – e também a ocorrência de convulsões em pacientes com alteração da função renal^(64,65). Nas infecções por *Pseudomonas aeruginosa*, o imipenem deve ser utilizado em doses de, pelo menos, 3g/dia, preferentemente combinado com aminoglicosídeos⁽⁶⁶⁾.

Mesmo com todas as opções para compor a terapêutica empírica, a emergência de novos patógenos resistentes tem determinado uma permanente discussão na escolha do melhor esquema. A Figura 1 apresenta o problema atual na hora da escolha das cefalosporinas de terceira geração e suas conseqüências a serem enfrentadas⁽⁶⁷⁾. Baseado nestes dados, tem sido sugerido, para terapia empírica em pacientes graves na UTI, o uso de cefalosporinas de quarta geração ou de penicilinas de amplo espectro (ex.: piperacilina/tazobactam) combinadas com aminoglicosídeos ou ciprofloxacina. A associação *in vitro* das penicilinas antipseudomonas com quinolonas, e das penicilinas antipseudomonas com aminoglicosídeos, foi mais efetiva que a combinação de quinolona com aminoglicosídeo, contra pseudomonas⁽⁶³⁾.

- Pacientes com pneumonia grave iniciada após o 5º dia de internação, mais freqüentemente estão infectados por *P. aeruginosa*, *Acinetobacter sp.* ou *S. aureus* oxacilino-resistentes. Dessa forma, os antibióticos devem ser os mesmos citados acima, acrescidos de um glicopeptídeo.

• Infecção fúngica

O tratamento das infecções respiratórias nosocomiais fúngicas está descrito abaixo de acordo com o agente etiológico (Quadro 3)^(68,69):

a) Aspergiloses:

Para a aspergilose invasiva aguda o tratamento de escolha é a anfotericina B (1,0-1,5mg/kg/dia), especialmente quando houver risco de vida. Em situações de menor gravidade, tem sido utilizado itraconazol (8-10mg/kg/dia), com boa resposta clínica. Na aspergilose pulmonar necrosante crônica, que apresenta cavitação e elementos fúngicos na parede da cavidade e no tecido necrótico in-

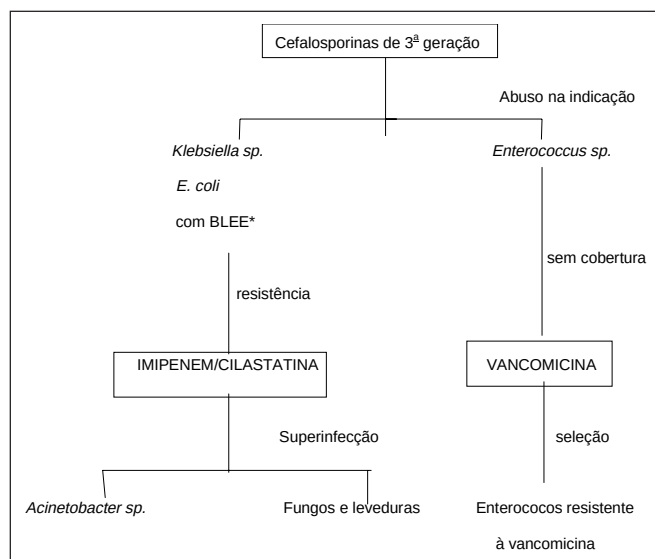


Figura 1 – Conseqüências da resistência a cefalosporinas de 3ª geração

* BLEE – betalactamases de espectro estendido

QUADRO 3 Tratamento das micoses pulmonares	
Apresentação clínica	Tratamento de escolha
Aspergilose	
Aspergilose pulmonar necrosante crônica	Anfotericina B ou itraconazol, cirurgia
Aspergilose invasiva aguda	Anfotericina B, itraconazol
Scedosporiose	Itraconazol
Candidose	Anfotericina B (+/- fluocitosina), fluconazol

tracavitário, é aconselhável a associação de drogas antifúngicas (anfotericina B ou itraconazol) com ressecção cirúrgica do tecido necrótico.

b) Scedosporiose:

O tratamento é com itraconazol (8-10mg/kg/dia) associado a ressecção cirúrgica, uma vez que o fungo é naturalmente resistente a anfotericina B.

c) Zigomicose:

O tratamento de escolha é a associação anfotericina B (1,0 a 1,5mg/kg/dia) e remoção cirúrgica do tecido necrótico. Dose total de anfotericina B entre 2 e 4g. Azólicos não têm indicação. Diagnóstico precoce, pronto início da terapia antifúngica, cirurgia agressiva e correção de eventuais distúrbios metabólicos ou reversão da neutropenia são de fundamental importância para o sucesso terapêutico.

d) Candidose

A droga de escolha, especialmente quando há risco de vida, é a anfotericina B (0,5-1,5mg/kg/dia, dose total 1-2g). Os triazóis (itraconazol e fluconazol) são opções menos tóxicas, que podem ser utilizadas por via oral. Fluconazol (8-10mg/kg/dia), que também tem apresentação parenteral, possui a vantagem da boa penetração no SNC.

• DURAÇÃO E RESPOSTA AO TRATAMENTO

Estudos que comparem a resposta clínica e o tempo de tratamento não estão disponíveis. Preconiza-se que pacientes com PN bacteriana sejam tratados por um período mínimo de 14 dias, mas o tempo de tratamento deve ser individualizado para cada situação, devendo ser aumentando para 21 dias, dependendo da gravidade da doença, da rapidez da resposta clínica e das características do patógeno infectante⁽⁷⁰⁾. Esta recomendação fica baseada nas taxas de falha terapêutica e mortalidade demonstradas em alguns estudos, em que agentes como a *Pseudomonas aeruginosa* e o *Acinetobacter spp.* estão envolvidos⁽⁴⁴⁾.

No mínimo, 48 a 72h são necessárias para que os parâmetros de melhora clínica sejam avaliados. A diminuição da febre, a redução na quantidade e purulência da secreção brônquica e a redução na contagem de leucócitos são critérios importantes de resposta. Quando o paciente encontra-se em ventilação mecânica, a melhora das trocas gasosas, possibilitando a redução da fração inspirada de oxigênio (FIO₂) e a redução das pressões no sistema respiratório, associada à estabilidade hemodinâmica, são fortes indícios de resposta terapêutica. A melhora radiológica é mais lenta. O surgimento de cavitações, de derrame pleural e a progressão da consolidação são sinais radiológicos que podem significar piora, principalmente quando a resposta clínica não for evidente.

A modificação do esquema de antibióticos antes de 72h está indicada nas seguintes situações:

- identificação do agente com redirecionamento específico do tratamento;
- crescimento de um germe, seja na secreção brônquica ou hemocultura, que não estava sendo coberto pelo esquema empírico;
- deterioração clínica importante nas primeiras horas após início do tratamento.

• INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DOS ANTIMICROBIANOS

No caso de pacientes graves, é comum que a eficácia dos antibióticos possa ser alterada pelo uso concomitante de outros fármacos. Encontram-se relacionadas abaixo algumas dessas interações medicamentosas:

- os aminoglicosídeos não devem ser administrados por via intravenosa simultaneamente com cálcio, bicarbonato de sódio, heparina e outros antibióticos, que possam induzir modificações em sua estrutura química. A nefrotoxicidade é potencializada por fármacos como o ácido etacrínico, anfotericina B, cisplatina, daunorrubicina e ciclosporina;
- a vancomicina não deve ser administrada a pacientes utilizando colestiramina, pela redução dos níveis séricos, induzida pela mesma. A administração concomitante de vancomicina e agentes anestésicos está associada ao desenvolvimento de reações anafilatóides. A vancomicina é incompatível, quando administrada por via endovenosa, com outros fármacos, como, por exemplo: aminofilina, corticosteróides, heparina, barbitúricos e bicarbonato de sódio;
- quando as fluorquinolonas são utilizadas, a falência terapêutica pode ocorrer se as seguintes medicações são ministradas simultaneamente: antiácidos (contendo magnésio, alumínio ou cálcio) e sucralfato. Preparações com multivitaminas devem ser avaliadas com relação àqueles minerais. Quando algumas quinolonas são usadas em pacientes recebendo aminofilina, os níveis séricos de teofilina e cafeína aumentam e podem determinar arritmias. A associação de ciprofloxacina com azlocilina resulta numa elevação do nível sérico da quinolona;
- quando as cefalosporinas são administradas com outros betalactâmicos, pode ocorrer antagonismo.

8. IMUNOMODULADORES E OUTRAS ALTERNATIVAS DE TRATAMENTO

Uma série de modificadores da resposta biológica com o potencial de reduzir a incidência de PN está sendo estudada. Estas substâncias são imunomoduladoras e têm a propriedade de interferir nos mecanismos de defesa do paciente, podendo trazer efeitos benéficos na defesa orgânica contra patógenos invasores. No entanto, não existem, no momento, evidências da vantagem desta intervenção.

Estão em andamento esforços para intervir na cascata mediada por citocinas, iniciada por bactérias gram-negativas e/ou lipopolissacarídeos, os quais são considerados responsáveis pelas conseqüências deletérias da sepse. Estudos utilizando anticorpos antifator de necrose tumoral, antagonistas do receptor de interleucina-1; inibidor de lipoxigenase (ibuprofeno) e antagonista do fator ativador de plaquetas não demonstraram efetividade no controle do processo infeccioso ou da resposta sistêmica.

A presença de neutropenia está associada ao aumento de risco de desenvolver tanto pneumonia adquirida na comunidade quanto pneumonia nosocomial. O fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF) tem sido empregado para reduzir a morbimortalidade de pacientes neutropênicos que apresentam pneumonia⁽⁷¹⁾. Os benefícios do uso de G-CSF dependem de fatores relacionados ao paciente, bem como, da doença maligna subjacente. Porém, faltam dados relacionados à sua aplicação em pacientes imunocompetentes com PN.

9. PREVENÇÃO DA PNEUMONIA HOSPITALAR

A prevenção de infecção hospitalar requer constante vigilância e um processo contínuo de educação dos profissionais de saúde. É importante despertar, no médico, enfermeiros e fisioterapeutas, o entusiasmo e compromisso necessários ao sucesso de qualquer programa de controle de infecção hospitalar. É recomendável que aqueles que cuidam de pacientes mecanicamente ventilados participem de programas educacionais visando a prevenção de pneumonias. Seria ideal um programa que submetesse os novos funcionários, residentes, internos e estudantes, às rotinas vigentes elaboradas pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar^(20,21,45).

9.1. VIGILÂNCIA E RESISTÊNCIA BACTERIANA

O objetivo da vigilância é avaliar a incidência de PN e orientar a terapêutica antimicrobiana empírica através do conhecimento dos patógenos que mais freqüentemente causam esse tipo de infecção em um determinado hospital ou unidade e seu perfil de sensibilidade aos antimicrobianos.

De que tipo de pacientes devem ser coletadas amostras para cultura?

- Pacientes com quadro clínico de pneumonia.
- Pacientes internados em unidades de terapia intensiva que apresentam alto risco de desenvolver pneumonia, como aqueles sob ventilação mecânica e os submetidos às cirurgias com alto risco para desenvolvimento de pneumonia (cirurgia toracoabdominal). O objetivo da realização de cultura nesse tipo de paciente é conhecer o(s) patógeno(s) que o(s) coloniza(m), e que poderão ser responsáveis por uma possível pneumonia no futuro. A de-

tecção de patógenos multirresistentes ou de alta virulência pode desencadear a implementação de medidas adicionais de controle.

Não devem ser realizadas culturas de rotina de pacientes, equipamentos ou dispositivos utilizados em terapia respiratória, testes de avaliação de função pulmonar ou anestesia inalatória.

Qual material deve ser submetido a cultura de vigilância? Para que o resultado da cultura seja utilizado na orientação do tratamento de pacientes, os exames devem seguir as orientações contidas na seção “Diagnóstico” deste Consenso. Para a finalidade de vigilância, podem ser utilizadas amostras de escarro, aspirado traqueal, lavado broncoalveolar. Porém, para que o material seja processado pelo laboratório, é necessário que apresente um alto número de leucócitos e um baixo número de células epiteliais. Além disso, o resultado da cultura deve ser compatível com o exame direto⁽⁷²⁾.

Como os resultados devem ser relatados? Resultados de exames realizados com a finalidade de vigilância devem ser enviados somente para o serviço de controle de infecção hospitalar (SCIH), para que se evite a utilização inapropriada de antimicrobianos.

Como os resultados devem ser analisados? Somente uma amostra por paciente deve ser incluída na análise. Devem ser preparadas tabelas e gráficos periodicamente, contendo a prevalência dos patógenos e a sua sensibilidade aos principais antimicrobianos utilizados e disponíveis na instituição. Esses gráficos/tabelas devem ser distribuídos ao corpo clínico e utilizados para orientação da terapêutica empírica. Além dos resultados gerais, os dados devem ser analisados de acordo com a unidade de internação e/ou tipo de paciente.

Todos os casos de pneumonia nosocomial devem ser notificados ao SCIH ou a outro órgão que faça a análise desses dados. Devem ser expressos sob a forma de coeficientes, como, por exemplo: número de pacientes infectados ou infecções por 100 dias de UTI ou por 1.000 dias de ventilação mecânica.

9.2. MEDIDAS VISANDO INTERROMPER A TRANSMISSÃO CRUZADA

- Lavagem das mãos

Os germes que causam habitualmente PN são amplamente disseminados no ambiente hospitalar. Embora esteja demonstrado que a sua transmissão ocorre facilmente pelas mãos dos profissionais de saúde, a lavagem das mãos, não obstante seja uma medida básica, continua subutilizada. Deve ser realizada antes e após o contato com os pacientes, a despeito do uso de luvas. Métodos que estimulem a lavagem das mãos devem ser utilizados para condicionar o profissional a esta prática.

- Uso de luvas e capas

Usar luvas em todas as situações de manipulação de secreções ou objetos por elas contaminados. Trocar as luvas e lavar as mãos após contato com secreções de um paciente e antes do contato com outro, com objetos ou superfície ambiental. Recomenda-se também trocar as luvas e lavar as mãos após contato com área contaminada do corpo e com o trato respiratório, ou dispositivo respiratório do mesmo paciente. O uso de capas é indicado em pacientes infectados ou colonizados por bactérias multirresistentes ou quando se antecipa aspersão de secreções.

- Aspiração traqueal

Realizar aspiração com luvas de procedimento, com cateter estéril, de uso único. Usar solução estéril para a remoção de secreções do cateter se necessitar reintroduzi-lo. Não há recomendação para o uso de cateteres de sistema fechado de multiuso *versus* o sistema aberto de uso único, na prevenção de PN. Mudar o frasco de coleta do aspirador entre pacientes diferentes.

- Medidas não-farmacológicas

- Redução dos eventos de aspiração

É freqüente a aspiração de secreções das vias aéreas altas em adultos. Os pacientes sob ventilação mecânica devem ser mantidos com a cabeceira elevada. A distensão gástrica também tem de ser evitada, sem prejuízo da nutrição do paciente. Não há recomendação atualmente para dispositivos especiais de terapias cinéticas, como leitos especializados. O papel real da fisioterapia respiratória na prevenção de PAVM ainda é controverso.

- Uso de condensadores higroscópicos

O seu emprego representa uma alternativa atraente ao uso de sistemas de umidificação e aquecimento. São simples e de baixo custo, não sendo necessária a sua troca freqüente, podendo permanecer, com segurança, até por uma semana. Não há, no entanto, recomendação específica para seu uso.

- Sistema de sucção infraglótica contínua

O uso de cânulas endotraqueais munidas de dispositivo de aspiração contínua de secreção acumulada em região infraglótica mostrou redução da incidência de PAVM em alguns estudos. A indicação do seu emprego rotineiro aguarda informação mais consistente de custo-benefício.

- Manutenção do circuito do respirador

O circuito do respirador deve ser monitorizado para remoção do acúmulo de condensado em cujo fluido cresce alta concentração de bactérias. O circuito do respirador não deve ser trocado rotineiramente.

- Umidificadores de parede

Seguir as orientações do fabricante para o uso e manutenção. Não reutilizar os cateteres nasais. As máscaras faciais devem ser esterilizadas antes da sua reutilização.

- Nebulizadores de pequeno volume para medicamentos

Após o uso em cada paciente, desinfetar, enxaguar com água estéril e secar ao ar. Não há recomendação quanto ao uso de água de torneira para enxaguar nebulizadores de medicação entre tratamentos no mesmo paciente. No uso em diferentes pacientes, substituir os nebulizadores por aqueles esterilizados ou submetidos à desinfecção de alto nível. Usar somente líquido estéril para nebulização e descartá-los assepticamente.

- Nebulizadores de grande volume

Não usá-los, a menos que possam ser esterilizados ou submetidos à desinfecção de alto nível, em ritmo diário e usados com água estéril. Esterilizar ou submeter à desinfecção de alto nível os nebulizadores usados em diferentes pacientes ou após 24 horas no mesmo paciente.

Esterilizar ou submeter à desinfecção de alto nível respirômetros, sensores de O₂ e outros equipamentos usados em múltiplos pacientes.

- Cuidados para pacientes traqueostomizados

Usar técnica estéril para trocar cânulas e usar cânulas submetidas a esterilização ou desinfecção de alto nível.

- Medidas farmacológicas

- Antibioticoterapia empírica

Eliminar ou reduzir o uso desnecessário de antibióticos deve ser a atitude inicial na prevenção da emergência de patógenos resistentes. O rodízio de antibióticos para o tratamento de suspeita de infecções bacterianas pode ajudar a reduzir as taxas de PN por germes resistentes. Esforços devem ser empregados no correto diagnóstico de PAVM e na identificação da bactéria responsável.

- Antibioticoterapia profilática

Tanto o emprego de combinações de antibióticos, quanto a antibioticoprofilaxia inalatória, não são recomendadas, com o objetivo de promover a prevenção de PN. A descontaminação seletiva do trato digestivo, com antibióticos não-absorvíveis, embora ainda de uso controverso, em estudos recentes, demonstrou ser efetiva na prevenção da PN em populações específicas de pacientes.

- Prevenção de hemorragia digestiva

A colonização bacteriana do estômago aumenta com a administração de fármacos que elevam o pH do suco gástrico, como, por exemplo, antagonista de receptores H₂ e antiácidos. O sucralfato, além de apresentar propriedades bacteriostáticas, previne o sangramento por uma atuação local de citoproteção, sem alterar o pH. Vários estudos têm mostrado que o sucralfato está associado a uma incidência menor de PAVM. Porém, seu emprego através de sondas posicionadas em situação pós-pilórica não permite os efeitos preventivos desejados. Além disso, o sucralfato pode reduzir a absorção de algumas drogas, tais como digoxina, teofilina, tetraciclina e quinolonas⁽⁷³⁾.

A escolha do composto para prevenção de úlcera de estresse deve se basear em fatores relacionados ao paciente (por exemplo: presença ou ausência de tubo nasogástrico), potencial para interação medicamentosa e custo. A redução da alimentação enteral por 6 a 8 horas no período noturno pode reduzir a colonização do estôma-

go por permitir o retorno do pH ao nível basal. Pelo fato de os estudos serem ainda preliminares e pelo potencial tóxico, a acidificação rotineira de soluções enterais com o objetivo de prevenir pneumonia deve ser evitado. A tabela abaixo reúne os principais estudos quanto às recomendações sobre a prevenção de pneumonias associa-

Estratégia de prevenção	Recomendação para uso clínico	Grau ^a	Associação com redução na mortalidade	Recomendado pelo CDC ^b	Referência
Estratégias efetivas					
Retirada da sonda nasogastrica ou tubo endotraqueal logo que clinicamente possível	Sim	C	Não	Sim	Tablan <i>et al.</i> ⁽⁷⁴⁾
Utilização de um programa formal de controle de infecção	Sim	C	Não	Sim	Boyce <i>et al.</i> ⁽⁷⁵⁾ Joiner <i>et al.</i> ⁽⁷⁶⁾ Kelleghan <i>et al.</i> ⁽⁷⁷⁾ Gaynes e Solomon <i>et al.</i> ⁽⁷⁸⁾
Lavagem das mãos antes e após cada contato com paciente e dispositivos a eles conectados	Sim	B	Não	Sim	Doebbeling <i>et al.</i> ⁽⁷⁹⁾
Paciente em posição de semidecúbito	Sim	B	Não	Sim	Torres <i>et al.</i> ⁽⁴⁹⁾
Evitar reintubações desnecessárias	Sim	C	Sim	NSA	Torres <i>et al.</i> ⁽⁴⁹⁾
Suporte nutricional adequado	Sim	C	Não	NSA	Niederman <i>et al.</i> ⁽⁸⁰⁾
Evitar distensão gástrica elevada	Sim	B	Não	Sim	Tablan <i>et al.</i> ⁽⁷⁴⁾
Intubação oral (não nasal)	Sim	D	Não	Não	Rouby <i>et al.</i> ⁽⁸¹⁾
Drenagem periódica do líquido condensado em circuitos de ventilador	Sim	C	Não	Sim	Craven <i>et al.</i> ⁽¹¹⁾
Aspiração subglótica contínua	Sim	A	Não	Não	Valles <i>et al.</i> ⁽⁸²⁾
Manter pressão adequada no balonete do tubo endotraqueal	Sim	C	Não	Sim	Rello <i>et al.</i> ⁽¹⁴⁾
Estratégias não efetivas					
Troca periódica dos circuitos dos ventiladores	Não	A	Não	Não	Kollef <i>et al.</i> ⁽⁸³⁾
Utilização de cateteres de aspiração descartáveis	Não	A	Não	Não	Tablan <i>et al.</i> ⁽⁷⁴⁾ Kollef <i>et al.</i> ⁽⁸⁴⁾
Troca periódica de cateteres de aspiração	Não	B	Não	NSA	Kollef <i>et al.</i> ⁽⁸⁴⁾
Troca diária de condensadores dos circuitos dos ventiladores	Não	A	Não	Sim	Kollef <i>et al.</i> ⁽⁸⁵⁾ Djedaini <i>et al.</i> ⁽⁸⁶⁾
Fisioterapia torácica	Não	A	Não	Não	Hall <i>et al.</i> ⁽⁸⁷⁾
Estratégias cuja eficácia não está determinada					
Uso de capas e luvas	Sim	B	Não	Sim ^c	Tablan <i>et al.</i> ⁽⁷⁴⁾ Klein <i>et al.</i> ⁽⁶⁹⁾
Umidificação com condensadores	Sim	A	Não	Sim ^d	Kirton <i>et al.</i> ⁽⁸⁸⁾
Umidificação com condensadores com filtro bacteriológicos	—	U	—	NSA	—
Mudança de decúbito	Sim	B	Não	Não	Tablan <i>et al.</i> ⁽⁷⁴⁾

A) graduação foi feita da seguinte maneira: A, baseado em pelo menos dois estudos randomizados e controlados; B, baseado em pelo menos um estudo randomizado e controlado; C, baseado em estudos não-randomizados, estudo coorte ou série de casos; D, baseado em estudos randomizados controlados de outro tipo de infecções hospitalares; U, indeterminada ou ainda não avaliado em estudos clínicos.

B) CDC = *Center for Disease Control and Prevention*; NSA = Não avaliado. As recomendações do CDC são descritas por Tablan *et al.*⁽⁷⁴⁾.

C) Estratégia recomendada por grupos específicos de pacientes.

D) Estratégia recomendada para uso clínico mas seu papel na redução da incidência de pneumonia associada a ventiladores não está ainda completamente estabelecida.

E) A eficácia dessa estratégia necessita de comprovação em grandes estudos clínicos antes de ser inicialmente aceita.

Modificado de Kollef⁽²⁰⁾

das a ventilação mecânica, o impacto dessas medidas na mortalidade, nível de evidência e tipo de recomendação^(20,21).

9.3. PREVENÇÃO DAS INFECÇÕES FÚNGICAS

As principais medidas de prevenção das infecções fúngicas filamentosas são direcionadas aos propágulos fúngicos no ar ambiente. Deve-se orientar os pacientes com risco de adquirir micoses sistêmicas, para que evitem os ambientes mais densamente contaminados. Todos os esforços devem ser concentrados, visando a diminuição da população fúngica no ar ambiente. Deve ficar claro que hospital velho tem o dobro de aspergilos que hospital novo. Construções, demolições e reformas no ambiente hospitalar podem ser sinônimos de aspergilose^(89,90). Por outro lado, o controle metabólico do diabetes melito, uso criterioso de antibióticos e corticóides, a correção de granulocitopenia, são fatores da máxima importância na prevenção de micoses.

Na candidose, é importante restringir o uso de antibióticos e de cateteres venosos. O uso profilático de antifúngicos é questionável.

ANEXO 1

A) EXAME FIBROBRONCOSCÓPICO PARA COLHEITA DE MATERIAIS

Na pesquisa do diagnóstico etiológico de PN, a broncoscopia deve ser realizada precocemente e adequada monitorização cardíaca e respiratória. Se o paciente não se encontra intubado, deve-se sempre administrar oxigênio. Utiliza-se sedação e, se necessário, bloqueio neuromuscular. No caso de o paciente achar-se intubado, o diâmetro da cânula traqueal deve ter, no mínimo, 1,5mm além do calibre do broncoscópio. O respirador mecânico deve sofrer os seguintes ajustes: (1) FIO₂ colocada em 100%, minutos antes do procedimento e, após o seu término, retornar à FIO₂ que permita manter a oximetria acima de 95%; (2) Pressão de pico inspiratório menor ou igual a 60cmH₂O e pressão de platô máximo de 35cmH₂O; (3) frequência respiratória cerca de 15ipm; (4) PEEP reduzida ao mínimo possível. As manobras de sucção devem ser rápidas, para evitar a hipoxemia. Deve ser feito uso de protetor dental, procurando-se evitar avarias ao aparelho. Em pacientes intubados, o uso de uma conexão especial (adaptador) permite a execução do exame mantendo-se o paciente ventilado em circuito fechado, minimizando-se a ocorrência de hipoxemia.

Fatores de risco para a broncoscopia

- Alto risco

Respiratórios: PaO₂/FIO₂ < 150
PEEP ≥ 15cmH₂O
Broncoespasmo ativo

Cardíacos: IAM recente ≤ 48h
arritmia instável
PAM < 65mmHg com terapia vasopressora

Hematológicos: contagem de plaquetas < 20.000/mm³ para LBA e < 50.000 para EBP

- Médio risco

Respiratórios: PEEP > 10cmH₂O e presença de auto-PEEP

Hematológicos: TP ou TTPA > 1,5 x o controle

SNC: pressão intracraniana aumentada

- Complicações

A broncoscopia é um procedimento seguro. Paradoxalmente, o risco é maior nos pacientes com PN não-intubados, do que naqueles que estejam intubados. A hipoxemia decorrente do LBA pode precipitar intubação de urgência, em pacientes não-intubados. As já citadas medidas para prevenir a hipoxemia, como a utilização de FIO₂ de 100% e o uso da conexão em T, para permitir a ventilação, são de fundamental importância em pacientes intubados. A hipoxemia está muito mais relacionada ao LBA que ao EBP. Esse efeito pode perdurar por até duas horas após o procedimento. Arritmias cardíacas são raras e geralmente associadas à hipoxemia ou ao reflexo vagal (bradicardia e hipotensão arterial). Broncoespasmo também é uma ocorrência rara e facilmente debelável. Bacteremia inexistente com o EBP e é rara com o LBA. Disseminação brônquica de infecção é também incomum. Hipertermia e infiltrados pulmonares são frequentes nas primeiras 24h e não estão relacionados à presença de bacteremia ou de infecção.

- Técnicas broncoscópicas para a coleta de material
 - a. Escovado brônquico protegido:

O broncoscópio é encunhado, o mais perifericamente possível, no brônquio que ventila a região afetada ao exame radiológico, ou orientado pela drenagem de secreção purulenta. Evita-se a utilização de lidocaína, devido ao seu efeito bacteriostático. Também deve-se evitar a realização de manobras de sucção durante a introdução do aparelho, com o intuito de minimizar a contaminação do canal de procedimentos. O cateter é introduzido no canal do broncoscópio, sendo a escova exteriorizada em sua extremidade distal, recolhendo a secreção por movimentos de vaivém. Após retirado o conjunto, a ponta da escova é cortada com tesoura estéril, e colocada em um recipiente contendo 1ml de solução de ringer lactato ou de soro fisiológico. O início do processamento no laboratório não deve exceder 15 minutos.

Um crescimento maior ou igual a 10³ UFC/mL na cultura quantitativa é significativo.

- b. Lavado broncoalveolar

Com o broncoscópio encunhado, o mais perifericamente possível, no segmento comprometido, instila-se e aspi-

ra-se seqüencialmente alíquotas de soro fisiológico, em um volume de 20 a 60mL, até um total de 120 a 240mL. Com este volume consegue-se uma amostragem de aproximadamente um milhão de alvéolos. O ponto de corte utilizado é 10^4 UFC/mL.

➡ Processamento das amostras coletadas

- O material recolhido deve ser enviado imediatamente ao laboratório.
- Embora fugindo-se ao ideal, na impossibilidade de processamento imediato, o material deve ser refrigerado a temperaturas de 2 a 8°C (refrigerador), podendo assim permanecer até por 12 horas. A principal desvantagem da refrigeração é a diminuição da viabilidade de alguns germes, dentre eles, o *H. influenzae*.
- Após a sua chegada ao laboratório de microbiologia, o material deve ser processado por técnicas rápidas, pois fornecem resultados imediatos, e por técnicas lentas, que dependem do crescimento bacteriano.

A. TÉCNICAS RÁPIDAS

a) A coloração pelo método de gram

Permite rapidamente a definição do predomínio de bactérias. A presença de bactérias gram-positivas em número significativo indica a necessidade de cobertura adicional para estafilococos, no esquema antibiótico empírico inicial.

b) Pesquisa de bactérias intracelulares (BIC)

A presença de mais de 5%, do total de neutrófilos do LBA, contendo bactérias em seu interior, é um forte indicio de que este germe seja o responsável pela PN.

c) Pesquisa de células epiteliais

Sua presença indica contaminação por secreção de vias aéreas superiores. A identificação de mais de 1% de células epiteliais no LBA, ou de mais de 10% no aspirado traqueobrônquico, indica grande contaminação por material das vias aéreas superiores. Nesses casos, as amostras não devem ser processadas, recomendando-se repetir o procedimento.

Qualificação do material obtido por lavado broncoalveolar

- (1) > 1% de células epiteliais: descartar
- (2) < 1% de células epiteliais e < 10% neutrófilos: outro diagnóstico
- (3) < 1% de células epiteliais e > 10% neutrófilos: enviar para cultura

d) Pesquisa da presença de neutrófilos

Em casos de infecção há, geralmente, mais de 10% de neutrófilos, do total de células. A neutrofilia é achado freqüente no LBA de pacientes com pneumonia. Sua ausência, em material adequadamente colhido, deve levantar a suspeita de que outras etiologias possam estar presentes.

e) Pesquisa de fibras de elastina

Ao material coletado, acrescenta-se hidróxido de potássio. Sua presença traduz a participação de germes produtores de necrose. A SARA, na fase fibroproliferativa, pode gerar resultados falso-positivos.

B. TÉCNICAS LENTAS

As amostras, depois de centrifugadas e submetidas a diversas diluições, são semeadas em meios sólidos de ágar-sangue e ágar-chocolate, e colocadas na estufa, para ulterior análise do número de colônias e registro do antibiograma. O resultado do material cultivado deve revelar o tipo de bactérias identificadas, a quantidade de unidades formadoras de colônias por mL e o antibiograma.

C. COLETA DE MATERIAL E USO DE ANTIBIÓTICOS

O surgimento de pneumonia em pacientes já em uso de antibióticos, quer com finalidade profilática em pós-operatório, quer para tratamento de infecções extrapulmonares, não costuma comprometer o resultado das amostras colhidas. Nesses casos, o agente etiológico da infecção pulmonar está habitualmente resistente ao esquema em uso, uma vez que a pneumonia se desenvolveu na vigência dos antimicrobianos. A coleta deve ser feita conforme as rotinas apresentadas.

Por outro lado, quando realizada após o início da antibioticoterapia empírica, pode ter seus resultados comprometidos. Existe a possibilidade de resultados falso-negativos, quer por ausência de crescimento bacteriano, quer por diminuição da população bacteriana e queda do ponto de corte que define a possível infecção.

Nessas condições, embora a interrupção dos antibióticos por 48 horas possa aumentar o rendimento, não deve ser recomendada pelo risco de agravamento da infecção e do pior prognóstico quando o tratamento é tardio. Em vista disso, é fortemente sugerido que a coleta bacteriológica das vias aéreas inferiores seja feita antes do início da antibioticoterapia empírica.

No caso de coleta realizada após o início da antibioticoterapia empírica, valorizam-se os casos com culturas positivas. Culturas negativas ou que revelem crescimento em baixa concentração não devem ser utilizadas como critério excludente de infecção, tampouco a antibioticoterapia deve ser suspensa, se sua indicação foi baseada em fortes critérios clínico-radiológicos.

REFERÊNCIAS

1. Horan TC, Culver DH, Gaynes RP, et al. Nosocomial infections in surgical patients in the United States, January 1986-June-1992. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. Infect Control Hosp Epidemiol 1993;14:73-80.
2. Fagon JY, Chastre A, Hance J, et al. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients: use of a protected specimen brush and

- quantitative culture techniques in 147 patients. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:110-116.
3. Bartlett JG, O'Keefe P, Tally FP, et al. Bacteriology of hospital-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1986;146:868-871.
4. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative cultures techniques. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:877-884.
5. Jimenez P, Torres A, Rodriguez-Roisin R, et al. Incidence and etiology of pneumonia acquired during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1989;17:882-885.
6. Meduri GU, Baselski V. The role of bronchoalveolar lavage in diagnosing nonopportunistic bacterial pneumonia. *Chest* 1991;100:179-190.
7. Meduri G, Wunderink R, Leeper K. Protected bronchoalveolar lavage: a new bronchoscopic technique to retrieve uncontaminated distal airway secretions. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:855-864.
8. Emori TG, Edwards JR, Culver DH, et al. Accuracy of reporting nosocomial infections in intensive-care-unit patients to the National Nosocomial Infections Surveillance System: a pilot study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:308-316.
9. Garibaldi RA, Britt MR, Coleman ML, et al. Risk factors for postoperative pneumonia. *Am J Med* 1981;70:677-680.
10. Torres A, Aznar R, Gatell JM, et al. Incidence, risk and prognosis factors of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:523-528.
11. Craven DE, Goularte TA, Make BJ. Contaminated condensate in mechanical ventilator circuits: a risk factor for nosocomial pneumonia? *Am Rev Respir Dis* 1984;129:625-628.
12. Celis R, Torres A, Gatell JM, et al. Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988;93:318-324.
13. Cross AS, Roup B. Role of respiratory assistance devices in endemic nosocomial pneumonia. *Am J Med* 1981;70:681-685.
14. Rello J, Sonora R, Jubert P, et al. Pneumonia in intubated patients: role of respiratory airway care. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:111-115.
15. Joshi N, Localio AR, Hamory BH. A predictive risk index for nosocomial pneumonia in the intensive care unit. *Am J Med* 1992;93:135-142.
16. Jarvis WR, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Survey System. *Am J Med* 1991;91:185S-191S.
17. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993;94:281-288.
18. Gross PA, Neu HC, Aswapokee P, et al. Deaths from nosocomial infections: experience in a university hospital and a community hospital. *Am J Med* 1980;68:219-223.
19. Leu HS, Kaiser DL, Mori M. Hospital-acquired pneumonia. Attributable mortality and morbidity. *Am J Epidemiol* 1989;129:1258-1267.
20. Kollef MT. The prevention of ventilator associated pneumonia. *N Engl J Med* 1999;340:627-634.
21. Kollef MH, Ahrens TS, Shannon W. Clinical predictors and outcomes for patients requiring tracheostomy in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999;27:1714-1720.
22. Joseph CA, Watson JM, Harrison TG, et al. Nosocomial legionnaires' disease in England and Wales, 1980-92. *Epidemiol Infect* 1994;112:329-345.
23. Brennen C, Vickers RM, Yu VL, et al. Discovery of occult *Legionella pneumophila* in a long stay hospital: results of prospective serological survey. *Br Med J* 1987;295:306-307.
24. Marrie TJ, MacDonald S, Clark K. Control of epidemic nosocomial legionnaires' disease by using sterile potable water for high risk patients. *Epidemiol Infect* 1991;107:591-605.
25. Muder RR, Yu VL, McClure JK, et al. Nosocomial legionnaires' disease uncovered in a prospective pneumonia study. *JAMA* 1983;249:3184-3188.
26. Morris GK, Patton CM, Feeley JC, et al. Isolation of the legionnaires' disease bacterium from environmental samples. *Ann Intern Med* 1979;90:664-666.
27. Ciesielski CA, Blaser MJ, Wang WL. Role of stagnation and obstruction of water flow in isolation of *Legionella pneumophila* from hospital plumbing. *Appl Environ Microbiol* 1984;48:984-987.
28. Rowbotham TJ. Preliminary report on the pathogenicity of *Legionella pneumophila* for freshwater and soil amoebae. *J Clin Pathol* 1980;33:1179-1183.
29. Berendt RF. Survival of *Legionella pneumophila* in aerosols: effect of relative humidity. *J Infect Dis* 1980;141:689.
30. Marston BJ, LHB, Breiman RF. Surveillance for legionnaires' disease. Risk factors for morbidity and mortality. *Arch Intern Med* 1994;154:2917-2922.
31. Levin AS, Caiaffa Filho HH, Sinto SF, et al. An outbreak of nosocomial legionnaires' disease in a renal transplant unit in São Paulo, Brazil. Legionellosis Study Team. *J Hosp Infect* 1991;18:243-248.
32. Levin AS, Gobara S, Scarpitta CM, et al. Electric showers as a control measure for *Legionella* sp in a renal transplant unit in São Paulo, Brazil. Legionellosis Study Team. *J Hosp Infect* 1995;30:133-137.
33. Walsh TJ, Pizzo PA. Nosocomial fungal infections: a classification for hospital-acquired fungal infections and mycosis arising from endogenous flora of reactivation. *Annu Rev Microbiol* 1988;42:517-545.
34. Huxley EJ, Viroslav J, Gray WR, et al. Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness. *Am J Med* 1978;64:564-568.
35. Valenti WM, Trudell RG, Bentley DW. Factors predisposing to oropharyngeal colonization with gram-negative bacilli in the aged. *N Engl J Med* 1978;298:1108-1111.
36. Johanson WG, Pierce AK, Sandford JP, et al. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli: the significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med* 1972;77:701-706.
37. Drikis MR, Donald E, Craven MD, et al. Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralate as compared with antacids or histamine type 2 blockers. The role of gastric colonization. *N Engl J Med* 1987;317:1376-1382.
38. Drasar BS, Shiner M, McLeod GM. Studies on the intestinal flora. The bacterial flora of the gastrointestinal tract in healthy and achlorhydric persons. *Gastroenterology* 1969;56:71-79.
39. Ruddell WS, Axon AT, Findlay JM, et al. Effect of cimetidine on the gastric bacteria flora. *Lancet* 1980;1(8170):672-674.
40. Fiddian-Green RG, Baker S. Nosocomial pneumonia in the critically ill: product of aspiration or translocation? *Crit Care Med* 1991;19:763-769.
41. Jarvis WR. Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infections: morbidity, mortality, cost, and prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:552-557.
42. Boyle JM, Potter-Bynae G, Dziobek L, et al. Nosocomial pneumonia in medicare patients. Hospital cost and reimbursement patterns under the prospective payment system. *Arch Intern Med* 1991;151:1109-1114.
43. Public Health Focus: Surveillance, prevention, and control of nosocomial infections. *MMWR* 1992;41:783-787.
44. Campbell GD, Niederman MS, Broughton WA, et al. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;153: 1711-1725.
45. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Prevention of Nosocomial Pneumonia. *MMWR* 1997;46(RR-1):1-79.
46. SBPT. I Consenso Brasileiro sobre Pneumonias 1998;24(2).
47. Cook DJ, Laine LA, Guyatt GH, et al. Nosocomial pneumonia and the role of gastric pH: a meta-analysis. *Chest* 1991;100:7-13.
48. Du Moulin GC, Paterson DG, Hedley-Whyte J, et al. Aspiration of gastric bacteria in antacid-treated patients: a frequent cause of postoperative colonization of the airway. *Lancet* 1982;1:242-245.

49. Torres A, Serra-Battles J, Ros E, et al. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann Intern Med* 1992;116:540-543.
50. Katz DS, Leung AN. Radiology of pneumonia. *Clin Chest Med* 1999; 20:549-562.
51. Wunderink RG. Radiologic diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117:188S-190S.
52. Cook D, Mandell L. Endotracheal aspiration in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117:195S-197S.
53. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2000;132:621-630.
54. Wimberly N, Faling L, Bartlett J. A fiberoptic bronchoscopy technique to obtain uncontaminated lower airway secretions for bacterial culture. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:337-343.
55. Baughman RP. Protected-specimen brush technique in the diagnosis of ventilated-associated pneumonia. *Chest* 2000;117:203S-206S.
56. Torres A, El-Ebiary M. Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117:198S-202S.
57. Langer M, Cigada M, Mandelli M, et al. Early-onset pneumonia; a multicenter study in intensive care unit. *Intensive Care Med* 1987;13: 342-346.
58. Rello J, Gallego M, Mariscal D, Sonora R, Valles J. The value of routine microbiologic investigation in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:196-200.
59. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, et al. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites. Implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:608-613.
60. Joshi M, Bernstein J, Solomkin J, et al. Piperacillin/tazobactam plus tobramycin versus ceftazidime plus tobramycin for treatment of patients with nosocomial lower respiratory tract infection. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:389-397.
61. Brun-Buisson C, Sollet JP, Schweich H, et al. Treatment of ventilator associated pneumonia with piperacillin-tazobactam/amikacin versus ceftazidime/amikacin: a multicenter, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 1998;26:346-354.
62. Sieger B, Berman SJ, Geckler RW, et al. Empiric treatment of hospital-acquired lower respiratory infections with meropenem or ceftazidime with tobramycin: a randomized study. *Crit Care Med* 1997;25: 1663-1670.
63. Bowton DL. Nosocomial pneumonia in the ICU-year 2000 and beyond. *Chest* 1999;115:28S-33S.
64. Chastre J, Trouillet J-L. Nosomial pneumonia: management and treatment. *Eur Respir Mon* 1997;2:101-117.
65. Sader HS, Jones RN, Gales AC, Klugler K, Pfaller MA, Doern GV, and the SENTRY Latin America Study Group. Antimicrobial susceptibility of patterns for pathogens isolated from patients in Latin American medical centers with a diagnosis of pneumonia: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997). *Diag Microbiol Inf Dis* 1998;32:289-301.
66. Fink MP, Snyderman DR, Niederman MS, et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:547-557.
67. Bernstein JM, Campbell GD. Treatment of pneumonia and its implications for antimicrobial resistance: introduction. *Chest* 1999;115:1S-2S.
68. Goldman M, Johnson PC, Sarosi GA. Fungal pneumonias. The endemic mycosis. *Chest* 1999;20:507-519.
69. Klein NC, Cunha BA. New antifungal drugs for pulmonary mycosis. *Chest* 1996;110:525-532.
70. Carter BA and Hornick DB. Therapy for ventilator-associated pneumonia. *Clin Chest Med* 1999; 20: 681-691.
71. Wingard JR, Elfenbein GJ. Host immunologic augmentation for the control of infection. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:345-364.
72. Reimer LG, Carroll KC. Role of the microbiology laboratory in the diagnosis of lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 26:742-748, 1998.
73. McCarthy DM. Sucralfate. *N Engl J Med* 1991;325:1017-1025.
74. Tablan OC, Anderson LJ, Arden NH, et al. Guideline for prevention of nosocomial pneumonia: the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control and Prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:304.
75. Boyle JM, White RL, Spruill EY, et al. Cost-effective application of the Centers for Disease Control guideline for prevention of nosocomial pneumonia. *Am J Infect Control* 1985;13:228-232.
76. Joiner GA, Salisbury D, Bolin GE. Utilizing quality assurance as a tool for reducing the risk of nosocomial ventilator-associated pneumonia. *Am J Med Qual* 1996;11:100-103.
77. Kelleghan SI, Salemi C, Padilla S, et al. An effective continuous quality improvement approach to the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Am J Infect Control* 1993;21:322-330.
78. Gaynes RP, Solomon S. Improving hospital-acquired infection rates: the CDC experience. *Jt Comm J Qual Improv* 1996;22:457-467.
79. Doebbeling BN, Stanley GL, Sheetz CT, et al. Comparative efficacy of alternative hand-washing agents in reducing nosocomial infections in intensive care units. *N Engl J Med* 1992;327:88-93.
80. Niederman MS, Mantovani R, Schoch P, et al. Patterns and routes of tracheobronchial colonization in mechanically ventilated patients: the role of nutritional status in colonization of the lower airway by *Pseudomonas* species. *Chest* 1989;95:155-161.
81. Rouby JJ, Laurent P, Gosnach M, et al. Risk factors and clinical relevance of nosocomial maxillary sinusitis in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:776-783.
82. Valles J, Artigas A, Rello J, et al. Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. *Am Intern Med* 1995;122:179-186.
83. Kollef MH. Prolonged use of ventilator circuits and ventilator-associated pneumonia: a model for identifying the optimal clinical practice. *Chest* 1998;113:267-269.
84. Kollef MH, Prentice D, Shapiro SD, et al. Mechanical ventilation with or without daily changes of in-line suction catheters. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:466-472.
85. Kollef MH, Shapiro SD, Boyd V, et al. A randomized clinical trial comparing an extended-use hygroscopic condenser humidifier with heated-water humidification in mechanically ventilated patients. *Chest* 1998; 113:759-767.
86. Djedaini K, Billiard M, Mier L, et al. Changing heat and moisture exchangers every 48 hours rather than 24 hours does not affect their efficacy and the incidence of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1562-1569.
87. Hall JC, Tarala RA, Tapper J, et al. Prevention of respiratory complications after abdominal surgery: a randomized clinical trial. *BMJ* 1996;312:148-152.
88. Kirton OC, DeHaven B, Morgan J, et al. A prospective randomized comparison of an in-line heat moisture exchange filter and heated wire humidifiers: rates of ventilator-associated early-onset (community-acquired) or late-onset (hospital-acquired) pneumonia and incidence of endotracheal tube occlusion. *Chest* 1997;112:1055-1059.
89. Broderick GM, Conces Jr DJ, Tarver RD, et al. Pulmonary Aspergillosis: a spectrum of disease. *Crit Rev Diagn Imaging* 1996;37:491-531.
90. Latgé JA. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:310-349.

00. Burgess DS. Pharmacodynamic principles of antimicrobial therapy in the prevention of resistance. *Chest* 1999;115:19S-23S.
00. Cook D, Guyatt G, Marshall J, et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1998;338:791-797.
00. Cormican MG, Marshall SA, Jones RN. Detection of extended-spectrum β -lactamase (ESBL) - producing strains by Etest ESBL screen. *J Clin Microbiol* 1996;34:1880-1884.
00. Craven DE, Steger KA, Barat LM, et al. Nosocomial pneumonia: epidemiology and infection control. *Intensive Care Med* 1992;18:S3-S9.
00. Cunha BA. Vancomycin. *Med Clin North Am* 1995;79:817-831.
00. Cunha BA, Gill MV. Cefepime. *Med Clin North Am* 1995;79:721-732.
00. Dal Nogare A. Nosocomial pneumonia outside the intensive care unit. In: Niederman, Saraosi, Glassroth. *Respiratory infections: a scientific basis for management*. Saunders 1994; Cap 12:139-146.
00. Griffin JJ, Meduri U. New approaches in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Med Clin North Am* 1994;78:1091-1122.
00. Grossman RF, Fein A. Evidence-based assessment of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117:Supplement.
00. Hughes JM. Epidemiology and prevention of nosocomial pneumonia. *Curr Clin Trop Infect Dis* 1988; 9: 241-259.
00. Johnson DH, Cunha BA. Aztreonam. *Med Clin North Am* 1995;79:733-744.
00. Marik PE, Brown WJ. A comparison of bronchoscopic vs blind protected specimen brush sampling in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1995;108:203-207.
00. Markowicz P, Wolff M, Djedaini K, et al. Multicenter prospective study of ventilator-associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome. Incidence, prognosis and risk factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1942-1948.
00. Mulligan ME, Murray-Leisure KA, Standiford HC, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a consensus review of the microbiology, pathogenesis, and epidemiology with implications for prevention and management. *Am J Med* 1993; 94:313-328.
00. National Committee for Clinical Laboratory Standard. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Eighth informational supplement M100-S8. Wayne, PA, 1998.
00. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 4th ed.: Approved Standard, M7-A4. Wayne, PA, 1997.
00. Norrby SR, Finch RG, Glauser M, et al. Monotherapy in serious hospital-acquired infections: a clinical trial of ceftazidime versus imipenem/cilastatin. *J Antimicrob Chemother* 1993;31:927.
00. Norrby SR. Carbapenems. *Med Clin North Am* 1995;79:745-759.
00. Papazian L, Thomas P, Garbe L, et al. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1982-1991.
00. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Krugler K and the Sentry Participants Group. Bacterial pathogens isolated from patients with blood stream infection: frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 1997). *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1762-1770.
00. Pingleton SK, Fagon JY, Leeper KV. Patient selection for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia: criteria for evaluating diagnostic techniques. *Chest* 1992;102(Suppl 1):557S-564S.
00. Ramphal R. Pathogenesis of airway colonization. In: Niederman M, Saraosi G, Glassroth J, Eds. *Philadelphia, Pennsylvania*. W.B. Saunders, 1994;45-56.
00. Rouby JJ, Lassale EM, Poete P, et al. Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill. *Am Rev Respir Dis* 1992;148:1059-1066.
00. Taylor GD, Buchanan-Chell M, Kirkland T, et al. Bacteremic nosocomial pneumonia: a 7-year experience in one institution. *Chest* 1995; 108:786-788.
00. Torres A, El-Elbiary M, Padró L, et al. Validation of different technics for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: comparison with immediate postmortem pulmonary biopsy. *Am J Crit Care Med* 1994; 149: 324-331.
00. Torres A, Gatell JM, Aznar E, et al. Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am Respir Crit Care Med* 1995;152:137-141.
00. Trouillet J, Chastre A, Vuagnat M, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:531-539.
00. Woodhead M, Torres A. Definition and classification of community-acquired and nosocomial pneumonias. In: *Pneumonia European Respiratory Monograph* 1997;2: Monograph 3:1-12.
00. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care (EPIC) study. *JAMA* 1995;274:639-644.