

# A utilidade da broncofibroscopia em pacientes submetidos à ventilação mecânica em uma unidade de terapia intensiva de um hospital universitário.

## Análise de 109 exames.

*Utility of fiberoptic bronchoscopy in ventilated patients in a unit care intensive of university hospital. Analysis of 109 procedures.*

Ricardo Luiz de Menezes Duarte, Verônica Leandro Santana, Amir Sklo e Alexandre Pinto Cardoso.

### RESUMO

**Introdução:** a pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) contribui para a morbi-mortalidade e para os custos relacionados aos cuidados de pacientes criticamente enfermos. O objetivo deste trabalho foi avaliar o impacto e a utilidade clínica da broncofibroscopia (BFC) com lavado broncoalveolar (LBA) na evolução clínica para pacientes com PAVM. **Materiais e métodos:** os resultados de 109 exames broncoscópicos foram retrospectivamente analisados. Entre 1 de janeiro e 31 de dezembro de 2001, oitenta e nove pacientes em VM e suspeita clínica de PAVM internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro foram submetidos a BFC com LBA. As amostras coletadas foram submetidas à cultura quantitativa. Considerou-se pneumonia quando havia crescimento superior a  $10^4$  e  $10^5$  UFC/ml no LBA e aspirado traqueal, respectivamente. Foram avaliados a evolução clínica e o número de casos cuja antibioticoterapia foi modificada como consequência do resultado da cultura, além da mortalidade. **Resultados:** *Pseudomonas aeruginosa* (21/61), *Acinetobacter calcoaceticus* (9/61) e *Staphylococcus aureus* (9/61) foram isolados mais frequentemente em pacientes com PAVM. Pneumonia bacteriana foi diagnosticada em 69% (61/88) episódios suspeitos de PAVM. Os resultados do LBA propiciaram troca na antibioticoterapia empírica em 52% (46/88) casos. A mortalidade total foi de 62,9% (56/89). **Conclusão:** o diagnóstico etiológico da PAVM obtido através da BFC com LBA modificou a conduta em um significativo número de casos.

### ABSTRACT

**Introduction:** ventilator-associated pneumonia (VAP) contributes to the morbidity, mortality, and costs of caring for critically ill patients. **Objective:** to evaluate the clinical utility of bronchoscopy with bronchoalveolar lavage (BAL) for patients with VAP. **Materials and methods:** the results of 109 bronchoscopic procedures were studied. Between January 1, 2001 and December 31, 2001 eight nine mechanically ventilated patients with clinical suspicion of VAP in the Intensive Care Unit of Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro were underwent to a bronchoscopy with bronchoalveolar lavage (BAL). Samples collected were cultured quantitatively. Pneumonia was considered if the growth of bacteria was  $>10^4$  UFC/ml in BAL or  $>10^5$  UFC/ml in tracheal aspiration. Outcome variables studied included the change of the antibiotic because the result of culture and the mortality. **Results:** *Pseudomonas aeruginosa* (21/61), *Acinetobacter calcoaceticus* (9/61) and *Staphylococcus aureus* (9/61) were isolated more frequently from patients with VAP. Bacterial pneumonia was diagnosed in 69% (61/ 88) suspected VAP episodes. The antibiotic prescription was changed in 52% (46/88) cases because the BAL results. Overall mortality was 63%. **Conclusion:** the etiologic diagnosis of VAP obtained through bronchoscopy with modified the antibiotic prescription in a significant number of cases.

**Descritores:** broncoscopia, pneumonia nosocomial, ventilação mecânica.

**Key-words:** bronchoscopy, nosocomial pneumonia, mechanical ventilators.

## Introdução

A pneumonia nosocomial (PN) corresponde a 15% de todas as infecções hospitalares, carrega alta mortalidade em torno de 30% e atualmente considera-se como a principal causa de infecção nosocomial em pacientes criticamente enfermos e internados em UTI<sup>(1)</sup>. A PN deve ser diferenciada da PAVM que corresponde a uma PN que se desenvolve em pacientes, sem pneumonia prévia, submetidos à ventilação mecânica (VM), há mais de 48 horas<sup>(1)</sup>. A PAVM tem mortalidade em torno de 50%<sup>(1,2)</sup>.

A PAVM se divide em 2 grupos: 1) a de início recente, que ocorre nos primeiros 4 dias após a intubação orotraqueal, é freqüentemente o resultado de aspiração de conteúdo da orofaringe durante a obtenção da via aérea artificial e é comumente causada por patógenos adquiridos na comunidade (ex. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*) e 2) a de início tardio, de pior prognóstico pois é causada geralmente por patógenos (ex. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sp. e *Staphylococcus aureus* metilicina-resistente [MRSA]) que podem não responder a antibióticos convencionais<sup>(1,2)</sup>. A PAVM é um distúrbio comum com prevalência de 6 a 52 casos por 100 pacientes e a cada dia que o paciente recebe VM aumenta-se a possibilidade de PAVM, piorando o prognóstico do mesmo. Adicionalmente sabe-se que na UTI a mortalidade é 2 a 10 vezes maior em pacientes com PN em relação àqueles que não estão criticamente enfermos<sup>(1,2)</sup>.

O conhecimento prévio da microbiota da instituição local é de fundamental importância para se obter o maior sucesso possível quando do início da terapêutica antimicrobiana empírica e para se tentar diminuir ao máximo o crescimento exponencial da resistência aos quimioterápicos. Pela elevada mortalidade associada com PN, a terapia antimicrobiana empírica (enquanto espera os resultados de cultura) é realizada com antibióticos (ATB) de amplo espectro e os resultados das culturas servirão para "reduzir" o esquema quimioterápico ou realizar a troca de ATB em caso de patógenos resistentes<sup>(1,2)</sup>. O rápido e correto início do tratamento antimicrobiano apropriado é fundamental porque tratamento inadequado é

identificado como fator prognóstico adverso<sup>(3)</sup>; além disso, segundo Luna e colaboradores, modificações na terapia antimicrobiana subsequente a obtenção dos resultados das culturas pelo LBA não parece alterar o prognóstico de pacientes nos quais as culturas foram positivas<sup>(4)</sup>.

A broncofibroscopia (BFC) é um método útil tanto no diagnóstico quanto no tratamento de complicações de pacientes em terapia intensiva, principalmente se submetidos à VM, porém a sua real participação alterando a mortalidade de indivíduos com suspeita de PN e/ou PAVM é controversa<sup>(5,6,7,8)</sup>. Os objetivos do presente estudo são: 1) verificar as indicações do exame, 2) a acurácia diagnóstica na suspeita clínico-radiológica de PN, 3) principais microorganismos encontrados, 4) complicações decorrentes do procedimento, 5) correlação com o aspirado traqueal (AT), 6) avaliar se houve troca dos ATB prescritos empiricamente de acordo com o resultados das culturas e 7) o impacto desta na mortalidade total dos pacientes.

## Material e métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo, a partir de dados dos prontuários dos indivíduos em VM submetidos à BFC no período de 01/01/2001 a 31/12/2001. Todos os procedimentos foram realizados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF-UFRJ), que é um hospital universitário, terciário, de grande porte, englobando quatro unidades: Centro de Tratamento Intensivo Geral, Unidade Coronariana, Unidade de Cirurgia Cardíaca e Unidade Intermediária.

Foram incluídos no estudo os pacientes em VM, internados em qualquer das quatro Unidades de Terapia Intensiva do HUCFF-UFRJ, nos quais foram realizadas BFC por indicação diagnóstica e/ou terapêutica feita pelo médico assistente do paciente. Os critérios de exclusão foram os dados insuficientes quando da análise no prontuário. Foi definido como pneumonia a presença de infiltrado (novo ou progressivo) na radiografia de tórax (do dia do exame) e no mínimo 2 dos seguintes critérios: febre (>37,8°C) ou hipotermia (<35°C), leucocitose (>12.000/mm<sup>3</sup>) ou leucopenia (<4000/mm<sup>3</sup>) e/ou

---

Setor de Broncoscopia da Divisão de Tisiologia e Pneumologia do Instituto de Doenças do Tórax (IDT) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

**Correspondência:** Ricardo Luiz de Menezes Duarte. Divisão de Tisiologia e Pneumologia do Instituto de Doenças do Torax (IDT) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Av. Brigadeiro Trompowsky, s/n.º - 3º andar - SME de Pneumologia - Ilha do Fundão - Rio de Janeiro (RJ). CEP: 21941-590 - Tel/Fax: 2562-2633 - e.mail: ricardoluizduarte@bol.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 03/10/02 e aceito no dia 12/12/02.

secreções respiratórias com aspecto purulento. Foi considerado como cultura positiva os casos em que houve, na cultura quantitativa para germes comuns, crescimento superior a  $10^4$  unidades formadoras de colônias/ mililitro (UFC/ml). O AT era considerado diagnóstico quando havia crescimento superior  $10^5$  UFC/ml. As complicações da BFC foram divididas em hipoxemia: queda da saturação periférica de  $O_2$  ( $satO_2 < 88\%$ ) e hipotensão arterial (pressão arterial sistólica  $< 90$  mmHg).

Todos os exames foram realizados com o broncofibroscópio Olympus BF 1T10, após sedação com midazolam (5 a 15 mg em *bolus*) e sob bloqueio neuromuscular com pancurônio (4mg em *bolus*). Os pacientes estavam sob VM com ventilador BIRD 8400 e, mais raramente, no Newport e durante o exame utilizava-se fração inspirada de oxigênio ( $FiO_2$ ) de 100% com a menor pressão positiva ao final da expiração (PEEP) possível (PEEP  $< 04$  cm  $H_2O$ ). O broncofibroscópio era introduzido pela via aérea artificial através de um adaptador em "T" para minimizar a "fuga aérea" durante o exame. Além disso, o tubo orotraqueal (TOT) tinha que ter diâmetro suficiente para permitir adequada oxigenação durante o procedimento (para pacientes adultos o diâmetro do TOT devia ser maior que 1,5 mm em relação ao diâmetro externo do broncofibroscópio). A coleta do LBA era feita, em tubo estéril (asept kit-Zammi Rio), após encunhamento do aparelho no subsegmento bronco-pulmonar desejado com injeção e aspiração de 06 alíquotas de 20 ml de solução salina (total de 120 ml), desprezando-se os primeiros 20 ml (1ª alíquota).

Evitava-se, sempre que possível, a instilação de anestésicos locais, durante o exame, pelo seu potencial efeito bacteriostático, tal como a aspiração de secreções em vias aéreas superiores, pelo broncofibroscópio, antes da coleta do LBA.

Em todos os exames, com objetivo diagnóstico, era enviado material para bacteriologia (bacterioscopia pelo Gram e cultura quantitativa para germes comuns), porém o envio para a micobacteriologia (pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes [BAAR] e cultura para micobactérias) e micologia (pesquisa direta e cultura para fungos) só foi realizada em casos selecionados nos quais havia forte suspeita clínica desses patógenos. Em todos os casos foi preenchida a ficha de coleta dos dados. As informações a serem avaliadas foram: tempo de permanência na UTI, tempo de permanência de VM, as indicações de BFC (diagnóstica e/ou terapêutica), o rendimento da BFC na suspeita de pneumopatia infecciosa, complicações do método, correlação microbiológica com método não invasivo (AT) e mortalidade total dos pacientes englobados no estudo.

## Resultados

De um total de 92 pacientes e 120 exames, foram englobados no estudo 89 pacientes perfazendo um total de 109 procedimentos. Os prontuários que não foram incluídos apresentavam dados incompletos quando da análise. Dos 89 pacientes, 80% (87/109) dos exames foram realizados na UTI geral; sendo o restante realizado na UTI da cirurgia cardíaca (18/109) e na unidade coronariana (4/109). O tempo de permanência médio na UTI foi de 19,1 dias (3 a 53 dias), com tempo de VM médio de 17,2 dias (2 a 53 dias). A média de idade entre os pacientes arrolados no estudo foi de 52,5 anos (13 a 94 anos). As principais comorbidades foram: pós-operatório em 48% (43/89), 34% (30/89) por cardiopatia, 21% (19/89) por pneumopatia. Do total de 109 exames; 19,3% (21/109) tiveram indicação terapêutica, 73,4% (80/109) indicação para diagnóstico microbiológico e 7,3% (8/109) tiveram, simultaneamente, as 2 indicações.

Entre as indicações terapêuticas, 77% (20/26) foram por atelectasia e 23,1% (6/26) por sangramento. Dos 88 exames cuja indicação era diagnóstica, foi isolado o agente etiológico em 69,3% (61/88), sendo que em 63,9% (39/61) havia uso prévio de ATB. Em 30,7% (27/88) não houve crescimento nas culturas e destes, em 77,8% (21/27) havia ATB prescrito (tabela 1). Os agentes etiológicos mais comumente encontrados foram: *P. aeruginosa* em 34,4% (21/61) e *A. calcoaceticus* em 14,7% (9/61), *S. aureus* em 14,7% (9/61), sendo 4 por MRSA e *Enterobacter* sp. em 6,5% (4/61). Associação de microorganismos foi vista em 19,7% (12/61) e a presença de germes multidroga resistente (MDR) foi verificada em 19,7% (12/61). Estudos micológico e micobacteriológico foram solicitados apenas em alguns casos selecionados. O material foi enviado para o laboratório de micobacteriologia em 54 exames, sendo que em nenhum desses casos houve evidência de micobactéria, seja pela presença de BAAR e/ou pela cultura.

A pesquisa de fungo (exame direto e cultura) foi solicitada em 47 exames, porém somente em 6 (12,7%) houve resultado positivo de *Candida albicans*. Em todos

**Tabela - Resultado das culturas para germes inespecíficos em 88 broncofibroscopias com lavado broncoalveolar com objetivo diagnóstico**

	Antibiótico prévio	
	Sim(n=59)	Não(n=29)
Cultura quantitativa do LBA positiva	39	22
Cultura quantitativa do LBA negativa	20	7

LBA= lavado broncoalveolar; p=0,4

os casos em que houve crescimento de fungo havia simultaneamente o crescimento de patógeno bacteriano e em apenas 2 casos foi iniciado antifúngico (crescimento do fungo também em urinocultura em paciente imunossuprimido). A BFC orientou o início da antibioticoterapia ou permitiu a troca do esquema prescrito empiricamente em 52,3% (46/88).

Complicações inerentes ao procedimento ocorreram em 11,0% (12/109), sendo 75,0% (9/12) por hipoxemia e 25,0% (3/12) por hipotensão arterial, porém em apenas 1,8% (2/109) houve necessidade da interrupção definitiva do exame. A mortalidade total, dentre os 89 pacientes arrolados no estudo em questão, foi de 62,9% (56/89), porém quando analisamos somente os pacientes em que houve troca de ATB guiado pelas culturas colhidas pela BFC a mortalidade sobe para 65,2% (30/46).

O AT foi realizado somente em alguns casos de acordo com o interesse do médico plantonista e foi solicitado em apenas 28,4% (25/88), porém nestes a concordância microbiológica com o LBA foi de 68,0% (17/25).

## Discussão

A incidência de PN varia amplamente entre os diferentes tipos de UTI: pacientes cirúrgicos são, geralmente, de risco aumentado em relação a pacientes com entidades clínicas, porém indivíduos politraumatizados e/ou com comorbidades cardiotorácicas são de alto risco para PN e PAVM e estas complicações carregam elevada morbimortalidade<sup>(9)</sup>. Várias estratégias têm sido utilizadas para diagnóstico dessas entidades, havendo grande variabilidade na sensibilidade e especificidade dos métodos utilizados. Além disso, não há, até o momento, nenhum teste considerado como padrão-ouro para diagnóstico de PAVM, dificultando a comparação entre os diferentes estudos<sup>(10)</sup>.

A utilização de critérios clínico-laboratoriais e radiológicos para diagnóstico de PAVM, isto é infiltrado pulmonar, febre, leucocitose e secreção traqueal purulenta pode apresentar alta sensibilidade, porém com baixa especificidade (em torno de 50% em pacientes com Síndrome de Angústia Respiratória Aguda [SARA])<sup>(11)</sup>. Em UTI, a presença de febre e leucocitose pode ser o resultado de uma série de condições infecciosas e não-infecciosas<sup>(12)</sup>. Em pacientes entubados, a presença de infiltrado pulmonar nem sempre está relacionado a processo pneumônico, apresentando uma acurácia diagnóstica em torno de 68%; a presença de broncograma aéreo sugere fortemente pneumonia, porém quando há SARA essa correlação é perdida<sup>(12,13)</sup>.

Para diagnóstico de PAVM, a radiologia tem sensibilidade de 58 a 83% para broncograma aéreo e 50 a 78% para infiltrados novos ou progressivos. O TOT pode causar inflamação local e produzir secreção traqueal purulenta, enquanto infiltrados consistentes com pneumonia, na radiografia de tórax, podem representar outras condições como retenção de muco, atelectasia ou infarto pulmonar, o que pode ser verificado em estudos de autópsia<sup>(9,12,13,14)</sup>. Esses achados sugerem que anormalidades clínico-radiológicas podem ser utilizadas como *screening* inicial para PAVM, porém pela pequena especificidade desse método, culturas de secreções do trato respiratório inferior geralmente são necessárias<sup>(15,16,17)</sup>.

As amostras colhidas através da BFC, sejam por escovado protegido (EP) ou por LBA, apresentam sensibilidade e especificidade da cultura quantitativa variando de 31 a 96%<sup>(14,15,16,17,18,19,20)</sup>, sendo essa grande variabilidade decorrente da amostra estudada, do uso prévio de antibiótico e do *cutoff* utilizado. O uso de BFC com EP parece ser mais específico do que sensível no diagnóstico de PAVM.

Os métodos não-invasivos como mini-BAL ou AT, se utilizados com cultura quantitativa com "ponto de corte" adequados podem substituir a BFC com resultados muito semelhantes<sup>(19,20,21)</sup>. O trabalho de Ruiz e colegas comparou uma conduta invasiva pela BFC e LBA com uma conduta não-invasiva pelo AT (*cutoff* de  $10^5$  UFC/ml) através de um estudo prospectivo e randomizado e verificou ausência de significância estatística entre os 2 grupos no que se refere a: acurácia diagnóstica, concordância entre os agentes etiológicos encontrados, tempo de permanência na UTI, tempo de VM, mortalidade; o único aspecto que variou de forma altamente significativa, entre os 2 grupos, foi o custo do procedimento (bem mais caro na conduta invasiva com BFC)<sup>(21)</sup>.

Resultado semelhante já havia sido feito pelo estudo de Sanchez-Nieto e colaboradores, evidenciando que o impacto da BFC, em relação ao AT, foi propiciar uma maior troca dos ATB prescritos empiricamente em relação à conduta não invasiva, porém essa troca não permitiu alteração da mortalidade<sup>(22)</sup>.

A utilização de técnicas broncoscópicas apresenta fatores limitantes a sua realização: a) uso de ATB previamente à realização das coletas, b) procedimento invasivo e, portanto, sujeito a riscos, c) dificuldade em contar com equipe habilitada para realização do exame. Há estudos demonstrando que o uso de ATB, por longo tempo para infecção não-pulmonar, não influencia o resultados das culturas, pois os germes são resistentes ao esquema preconizado, tendo o paciente desenvolvido pneumonia na presença do mesmo e,

nesse caso, o benefício das técnicas invasivas seria o de "estretar" o tratamento. Porém o rendimento piora quando o procedimento se segue a um novo regime quimioterápico (em menos de 72 horas), pois há redução do crescimento *in vitro* propiciando falso-negativo. Quando a situação clínica permitir, deve ser suspensa a antibioticoterapia durante as 48 horas anteriores ao exame. Alguns autores afirmam que a pneumonia que se desenvolve durante a antibioticoterapia deva ser por patógenos resistentes, de tal modo que a coleta de material não necessita de suspensão dos quimioterápicos, porém isso não é consenso<sup>(22,23,24)</sup>.

O LBA apresenta a vantagem da análise citológica, onde se pode verificar o número total e diferencial de células, pois a presença de mais de 5% de células epiteliais escamosas denota amostra inadequada para análise. Outro aspecto a ser valorizado é a análise da morfologia celular pela presença de bactéria intracelular, útil no estabelecimento rápido da etiologia. O uso de técnicas não broncoscópicas é mais barato e de fácil realização, é uma alternativa para pacientes cuja condição clínica não permite técnica invasiva, porém deixa de avaliar pneumonias situadas nos lobos superiores<sup>(23,24)</sup>.

Vários são os trabalhos que avaliam o impacto de técnicas invasivas e não-invasivas no prognóstico de pacientes com suspeita de PAVM. Segundo Violan e colaboradores, que "randomizaram" 91 pacientes em 2 grupos: invasivo e não invasivo, não há alteração no prognóstico de pacientes em VM e com suspeita clínica de PAVM independentemente da técnica utilizada<sup>(25)</sup> e Luna e colegas afirmam que o LBA permite reconhecer a etiologia da PAVM, porém o seu conhecimento não altera o prognóstico e não reduz a mortalidade nesses pacientes<sup>(4)</sup>.

A BFC pode ter utilidade em permitir o estreitamento da antibioticoterapia empírica reduzindo um dos fatores que contribui para o aumento da resistência aos antimicrobianos em UTI. Rodriguez de Castro e colegas conseguiram, em seu estudo, reduzir o espectro quimioterápico em 30% dos casos<sup>(26)</sup>. Além disso, a BFC pode ser útil nos casos em que se suspeita de PAVM de início tardio, uma vez que esses pacientes freqüentemente já fizeram uso de ATB e a presença de microorganismos multirresistentes (ex. *Pseudomonas* sp., *Acinetobacter* e *Staphylococcus aureus*) é freqüente, principalmente em pacientes com SARA em que a freqüência desses patógenos é maior que 50%, carreando uma mortalidade de 61% (em comparação com 34% dentre os pacientes sem SARA) no estudo de Chastre e colegas<sup>(27)</sup>.

Torres et al. registraram uma taxa de mortalidade

de 52% em pacientes submetidos à VM recebendo ATB inadequados e contra 23% naqueles com terapia adequada<sup>(28)</sup>. Porém quando a administração da terapia apropriada é postergada, o impacto no prognóstico não é observado<sup>(4,29,30)</sup>.

A BFC com LBA não é isenta de risco, porém as complicações geralmente são bem toleradas em pacientes com PN e PAVM<sup>(30)</sup>. Um grande número de pacientes com suspeita de PN e PAVM já está em uso de antibioticoterapia por ocasião da coleta de culturas pela BFC podendo resultar em falso-positivo e falso-negativo<sup>(29,30)</sup>.

Em nosso estudo, a BFC provou ser um método seguro e eficaz na conduta de pacientes submetidos à VM, tendo alto rendimento diagnóstico (69,3%), que tende a cair com o uso prévio de ATB e apresenta boa correlação com o AT (68,0%). Porém o valor da BFC em pacientes com suspeita de PAVM permanece controverso, existindo uma forte tendência de que testes diagnósticos invasivos não são necessários, além disso não está claro o real valor da BFC no prognóstico desses pacientes.

Observamos predomínio, em nossa amostra, de *P. aeruginosa*, *A. calcoaceticus*, *S. aureus* e *Enterobacter* sp.. Houve 19,7% de infecção polimicrobiana. Tais dados são condizentes com a literatura analisada<sup>(14-22)</sup>. A elevada mortalidade total encontrada no trabalho pode refletir a grande complexidade dos pacientes de nossa instituição, bem como a grande presença de germes MDR. O baixo rendimento nas culturas para fungos e, principalmente, para micobactérias pode ser um indício para só solicitarmos esses exames em casos de suspeita clínica muito forte.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kollef MH. Epidemiology and risk factors for nosocomial pneumonia. Emphasis on prevention. Clinics in chest medicine 1999; 20(3): 653-64.
2. Lynch III JP. Hospital-acquired pneumonia. Risk factors, microbiology, and treatment. Chest 2001; 119:373S-384S.
3. Kollef MH, Sherman G, Ward S. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. Chest 1999; 115:462-74.
4. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. Chest 1997; 111:676-85.
5. Heyland DK, Cook D, Marshall J. The clinical utility of invasive diagnostic techniques in the setting of ventilator-associated pneumonia. Chest 1999; 115:1076-84.
6. Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F. Impact of

- invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia. *Am J Crit Care Med* 1998; 157:371-6.
7. Bonten MJ, Bergmans DC, Stobberingh EE. Implementation of bronchoscopic techniques in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia to reduce antibiotic use. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1820-4.
  8. Fagon JY, Chastre J, Wolff M. Invasive and noninvasive strategies for management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Crit Care Med* 2000; 28:2737-41.
  9. Garrard CS, A'Court CD. The diagnosis of pneumonia in the critically ill. *Chest* 1995; 108:17S-25S.
  10. Gallego M, Rello J. Pneumonia. Diagnostic testing for ventilator-associated pneumonia. *Clinics in chest medicine* 1999; 20(3):671-9.
  11. Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG. Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1994; 106:221-35.
  12. Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J. The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992; 101:458-63.
  13. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ. Evaluation of clinical judgment in the identification and treatment of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest* 1993; 103:547-53.
  14. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ. 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; 138:110-6.
  15. Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lesco M. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:231-40.
  16. Jourdain B, Joly-Guillou ML, Dombret MC. Usefulness of quantitative cultures of BAL fluid for diagnosing nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest* 1997; 111:411-8.
  17. Kirtland SH, Corley DE, Winterbauer RH. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a comparison of histologic, microbiologic, and clinical criteria. *Chest* 1997; 112:445-57.
  18. Papazian L, Thomas P, Garbe L. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1982-91.
  19. Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patients outcome. Implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1998; 113:412-20.
  20. Marik PE, Brown WJ. A comparison of bronchoscopic vs blind protected specimen brush sampling in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1995; 108:203-7.
  21. Ruiz M, Torres A, Ewig S. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. Evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:119-25.
  22. Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:371-6.
  23. Oliveira HG, Oliveira SM, do Valle ELT. Broncoscopia na pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM). *Pulmão RJ* 1999; 8(3):201-10.
  24. II Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica. *J Pneumol* maio 2000; 26(Supl 2):S1-S68.
  25. Violan JS, Fernandez JA, Benitez AB. Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Crit Care Med* 2000; 28:2737-41.
  26. Rodriguez de Castro FR, Sole-Violan J, Aranda LA. Do quantitative cultures of protected brush specimens modify the initial empirical therapy in ventilated patients with suspected pneumonia? *Eur Respir J* 1996; 9:37-41.
  27. Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1165-72.
  28. Torres A, Aznar R, Gatell JM. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:523-8.
  29. San Pedro G. Are quantitative cultures useful in the diagnosis of hospital-acquired pneumonia? *Chest* 2001; 119:385S-90S.
  30. Torres A, El-Ebiary M. Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117:198S-202S. ■