

34.94543
R1189283
01/12/99

UFC	BIBLIOTECA UNIVERSITÁRIA
Nº. RJ189283	
01/12/99	

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA**

MAIZA COLARES DE CARVALHO

**AVALIAÇÃO DA CULTURA QUANTITATIVA E DO GRAM
GRADUADO DO LAVADO BRONCOALVEOLAR NO
DIAGNÓSTICO DAS PNEUMONIAS NOSOCOMIAIS**

Dissertação submetida à coordenação do Curso de Mestrado em
Clínica Médica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade
Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título
de Mestre.

Área de Concentração: Clínica Médica

ORIENTADOR - Prof Dr. JORGE LUIZ NOBRE RODRIGUES

**FORTALEZA - CEARÁ
1997**

BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

TESTE
696.3244
C330car
1997
p.2

RS-00000162-8

**“ De tudo ficaram três coisas:
a certeza de que estava sempre começando,
a certeza de que era preciso continuar,
e a certeza de que seria interrompido antes de terminar.
Fazer da interrupção um caminho novo.
Fazer da queda um passo de dança,
do medo uma escada, do sonho uma ponte,
da procura um encontro.”**

(Fernando Sabino)

DEDICO :

Ao nosso Deus, por seu persistente entusiasmo em renovar a criação a cada manhã sem nunca levar em conta a dignidade ou merecimento de cada um de nós.

Á MINHA FAMÍLIA

Ernando, meu marido, pela presença constante em todos os momentos, estímulo e amparo que sempre me deu forças para seguir em frente.

Guido Neto, meu filho, muito de ti há nesse êxito, tive a ti como apoio, e de ti muitas vezes tirei forças para prosseguir.

Marina , minha filha, pela compreensão do meu amor mesmo na minha ausência .

Meus pais, a quem devo o dom da vida e de onde encontro inspiração e força para a realização dos meus ideais.

Meus irmãos, Mariita, Mairla, Marzi, Maria Guida , Guy e Guido Filho, uma torcida organizada que muito me fortaleceu e me estimulou nesta caminhada.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi resultado de uma união de forças, na qual a cooperação, o empenho e o carinho de muitas pessoas estiveram sempre presentes. Desta forma minha gratidão é impossível de ser medida por palavras.

Ao Professor Doutor Jorge Luiz Nobre Rodrigues, que além de ser um exemplo de orientador transcende a este título, pela sua maneira amigável, determinada e sempre presente com que acompanhou o desenrolar deste trabalho e sem o qual a concretização do mesmo não teria acontecido.

A Dra. Tereza de Jesus Pinheiro Gomes Bandeira e ao Professor Dr. José Luciano Bezerra Moreira pela ajuda na elaboração da metodologia microbiológica empregada neste trabalho, onde sem os seus conhecimentos e empenho teria sido difícil a própria existência do mesmo.

Aos colegas broncoscopistas, Dr. Juvêncio P. Câmara, Dr. José Nilo P. Mendonça e Dr. Francisco Werlames L. Pereira pela realização das broncoscopias, de onde foi oriundo todo o material estudado. A disponibilidade e interesse, foram traços marcantes no desempenho destes profissionais.

Ao Dr. José Eduilton Girão que com sua maneira amigável e solidária abriu espaços sem os quais a realização deste trabalho não teria acontecido.

Ao Dr. Paulo Gurgel Carlos da Silva Chefe do Serviço de Pneumologia do Hospital de Messejana pela confiança e empenho na execução deste trabalho.

A Dra. Márcia Martins Meireles onde predicados como competência, humildade e disponibilidade estiveram sempre presentes.

As Professoras Rosa Maria Salani Mota e Adilina Maria Silva da Cunha que foram a alma da metodologia estatística, e com as quais compartilhei horas de incansável trabalho na elaboração de programas,

gráficos e tabelas. A competência e disponibilidade das mesmas transcende o limite das palavras.

Sou especialmente grata a Ana Paula Carlos da Silva, Maria Meiriane Façanha da Silva e Maria de Lourdes Ferreira Costa, técnicas de laboratório sem as quais o dia a dia desta pesquisa não seria possível.

Ao casal de amigos Dra. Olga Vale Oliveira Machado e Dr. Francisco Heine Ferreira Machado sempre presentes, com inestimável amizade, estímulo e ajuda intelectual, a minha gratidão.

A Dra. Niobe Maria Ribeiro Furtado Barbosa, Chefe do Serviço de Clínica Médica do Hospital Geral de Fortaleza, pela sua compreensão e apoio em todo este período no qual tive que me dedicar a realização deste trabalho.

Ao Laboratório Louis Pasteur, na pessoa da sua Diretora Teresa de Jesus Pinheiro Gomes Bandeira, que acolheu, acreditou e implantou a metodologia deste trabalho na sua empresa .

Ao Laboratório do Hospital de Messejana, na pessoa de sua chefe Dra. Roselia Silva Cavalcante pelo o apoio na implantação da metodologia deste trabalho naquele hospital, o que foi de fundamental importância para o desenrolar do mesmo.

Ao Laboratório do Hospital das Clínicas na pessoa de seu chefe Prof. Dr. José Luciano Bezerra Moreira, pela a adesão para a realização da metodologia deste trabalho, o que propiciou um grande avanço na realização do mesmo.

A todos os colegas médicos integrantes do Serviço de Pneumologia do Hospital de Messejana, que muito colaboraram para que este trabalho se objetivasse.

Ao meus colegas de Mestrado, Dra. Angela Delmira Nunes Mendes , Dr. Antonio George Matos Cavalcante, Dr. Carlos Antonio Bruno da Silva, Dra. Claudia Maria Costa de Oliveira, Dra Maria Teresa Gonçalves de Medeiros, Dra. Silvia Maria Meira Magalhães, Dra. Sonia Leite da Silva, Dra. Sonia Maria Holanda Almeida Araujo e Dra. Tania Maria Bulcão Lousardo Ferraz, pelo privilégio, a poucos concedido, de compartilhar e

usufruir de suas amizades e, por isso, vou guardar uma indelével memória desse prazeroso convívio.

A Fundação Cearense de Amparo à Pesquisa, pelo o apoio na realização deste trabalho.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas.....	VIII
Resumo.....	IX
Abstract.....	X
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Epidemiologia.....	1
1.2 Patogênese.....	2
1.3 Agentes etiológicos.....	5
1.4 Diagnóstico.....	7
1.4.1 Clínico.....	7
1.4.2 Métodos diagnósticos.....	9
1.4.2.a Pesquisa direta de microorganismos no escarro e cultura do escarro por métodos não invasivos.....	10
1.4.2.b Hemocultura.....	11
1.4.2.c Aspirado endotraqueal.....	12
1.4.2.d Escovação com catéter protegido.....	12
1.4.2.e Lavado broncoalveolar.....	13
1.4.2.f Biópsia pulmonar a céu aberto.....	17
1.4.2.g Métodos Imunológicos.....	18
2. OBJETIVOS.....	20
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	21
3.1 Casuística.....	21
3.2 Critérios diagnósticos.....	21
3.3 Lavado Broncoalveolar.....	22
3.4 Procedimento Microbiológico.....	23
3.4.1 Cultura quantitativa.....	24
3.5 Testes Utilizados na Pesquisa Estatística.....	26
4. RESULTADOS.....	27
I. Avaliação dos 80 pacientes segundo sexo, faixa etária e critérios clínicos de PN.....	28
II. Avaliação dos 80 pacientes segundo a quantificação do número de polimorfonucleares, bactérias e microorganismos intracelulares relacionados ao uso prévio de antibióticos e leucocitose.....	34

III. Avaliação de 80 pacientes considerando os cut-off de 10^3 e 10^5 UFC/ml na cultura quantitativa de microorganismos, relacionando com os grupos com ou sem pneumonia nosocomial e com o número de sinais clínicos de pneumonia nosocomial.....	42
IV. Avaliação de 80 pacientes considerando os parâmetros predeterminados do Gram graduado relacionando com os grupos com ou sem pneumonia nosocomial.....	51
V. Avaliação de 80 pacientes considerando o resultado acumulativo dos parâmetros predeterminados do Gram graduado relacionando com o crescimento na cultura quantitativa de microorganismos com cut-off de 10^3 e 10^5 UFC/ml.....	56
VI. Avaliação de 80 pacientes considerando o resultado acumulativo dos parâmetros predeterminados do Gram graduado relacionando com o crescimento na cultura quantitativa de microorganismos com cut-off de 10^3 e 10^5 UFC/ml.....	69
5. DISCUSSÃO.....	77
6. CONCLUSÕES.....	89
7. ANEXO - 1.....	90
8. ANEXO - 2.....	98
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	101

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC	=	Acidente Vascular Cerebral
C.M.O	=	Cultura de Microorganismos
CQ	=	Cultura Quantitativa
DPOC	=	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ECP	=	Escovação com Catéter Protegido
FN	=	Falso Negativo
FP	=	Falso Positivo
GG	=	Gram Graduado
LBA	=	Lavado Broncoalveolar
LBAP	=	Lavado Broncoalveolar Protegido
M.O.I.C	=	Microorganismos Intracelulares
MO	=	Microorganismos
NNIS	=	<i>National Nosocomial Infections Surveillance</i>
OR	=	<i>Odds Ratio</i>
PAVM	=	Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica
PMN	=	Polimorfonucleares
PN	=	Pneumonia Nosocomial
SNG	=	Sonda Nasogástrica
UFC	=	Unidade Formadora de Colônias
UTI	=	Unidade de Terapia Intensiva
VM	=	Ventilação Mecânica
VP-	=	Valor de Predição Negativo
VP	=	Valor de Predição
VP+	=	Valor de Predição Positivo

RESUMO

O diagnóstico bacteriológico das Pneumonias Nosocomiais (PN) é difícil, uma vez que não se dispõe de um método simples, eficaz, sensível, específico e de custo aceitável. Muitos investigadores vêm pesquisando métodos broncoscópicos como o estudo do Lavado Broncoalveolar (LBA) e o emprego do método de Escovação com Catéter Protegido (ECP), para colher amostras de secreção brônquica.

O presente estudo procurou determinar um cut-off da cultura quantitativa do LAB que apresentasse melhor especificidade e sensibilidade para o diagnóstico bacteriológico das PN, como também avaliou o LAB pela coloração do Gram, através de um sistema de gradação de três parâmetros predeterminados, que foram: polimorfonucleares ≥ 10 /campo, bactérias ≥ 10 /campo e microorganismos intracelulares $> 1\%$.

No período de abril a dezembro de 1996, foram avaliados 80 pacientes adultos, através da coleta broncoscópica do LBA, sendo 30 portadores de PN e os outros 50 pacientes com outras patologias que não PN.

O cut-off da cultura quantitativa do LBA, com valor maior ou igual a 10^5 unidade formadora de colônias (UFC)/ml, apresentou uma sensibilidade de 66%, com uma especificidade de 86%. O valor preditivo positivo (VP+) foi de 74,1%, com valor preditivo negativo (VP-) de 81,1%. Esses resultados foram superiores ao apresentado com o cut-off de 10^3 UFC/ml. Para o cut-off $\geq 10^5$ UFC/ml, as principais bactérias isoladas, foram em ordem decrescente: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis*, entre outras.

A análise do Gram graduado (GG) em função do diagnóstico clínico de PN mostrou que a presença de pelo menos dois critérios do GG determinava uma sensibilidade de 43%, com especificidade de 96%, VP+ de 86% e VP- de 78,2%. Ao se considerar três parâmetros do GG, demonstrou-se uma sensibilidade de 10%, porém com especificidade de 100%, VP+ de 100% e VP- 64%. Ao se correlacionar pelo menos dois dos parâmetros predeterminados do GG, com o crescimento na cultura quantitativa (CQ) do LBA de um cut-off $\geq 10^5$ UFC/ml, encontrou-se uma sensibilidade de 51,9% com especificidade de 98,1%, VP+ de 93,3% e VP- de 80%. Ao se avaliar os três parâmetros predeterminados do GG, a sensibilidade caiu para 11,1%, mantendo a especificidade de 100%, VP+ de 100% e VP- de 68%.

Os resultados apontam para o GG como um indicador precoce de PN, bem como fornece uma pista da etiologia bacteriana provável. O cut-off $\geq 10^5$ UFC/ml do LBA melhorou a especificidade do diagnóstico bacteriológico da PN.

ABSTRACT

The bacteriologic diagnosis of the Nosocomial Pneumonia (NP) is very difficult, once there isn't a simple, efficient, sensible, specific or reasonable method. Many scientists have been researching bronchoscopic methods such as the study of the Bronchoalveolar Lavage (BAL) and the use of the Protected Specimen Brush (PSB) to gather samples of bronchic secretion.

This study tried to determine a cut off of the quantitative culture of BAL which would show a better specificity and sensitivity for the bacteriologic diagnosis of the NP, as well as the evaluation of BAL by the color of Gram, through a system of grading with three predetermined parameters, which were: Polimorphonuclears $\geq 10/\text{field}$, Bacterias $\geq 10/\text{field}$ and intracellular microorganisms $> 1\%$. During the period of April to December, 1996, 80 adult patients have been evaluated. Thirty of them were no infected and the other 50 suffered from other diseases, different from NP.

The cut off of the quantitative culture of BAL, which was above or equal to 10^5 colony formation unit (CFU)/ml showed a sensitivity of 66% and a specificity of 86%. The Positive Predictive Value (PV+) was 74.1%, and the Negative Predictive Value (PV-) was 81.1%. These results were greater than the ones shown with the cut off of 10^3 CFU/ml. For the cut off $\geq 10^5$ CFU/ml, the main isolated bacterias were, in a decreasing order : *P. aeruginosa*, *S.aureus*, *K. Pneumoniae*, *P.Mirabilis*, among others.

The analysis of the Graduated Gram (GG) related to the clinical diagnosis of NP showed that the presence of at least two criterions of the GG determined a sensitivity of 43%, and a specificity of 96%, PV+ = 86% and PV- = 78.2%. When we consider 3 parameters of the GG, we will get a sensitivity of 10%, but a specificity of 100%. PV+ = 100% and PV- = 64%. When we correlated at least two of the predetermined parameters of the GG with the growing of the quantitative culture of BAL of a cut off $\geq 10^5$ CFU/ml, we found a sensitivity of 51.9% and a specificity of 98.1%. PV+ = 93.3% and PV- = 80%. When we evaluated the three predetermined parameters of the GG, the sensitivity dropped to 11.1%, keeping the specificity at 100%, PV+ = 100% and PV- = 68%.

The results show that the GG is a precocious indicator of NP, and that it also give us a clue of the feasible bacterian etiology. The cut off $\geq 10^5$ CFU/ml of BAL, improved the specificity of the bacteriologic diagnosis of NP.

1. INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA

A Pneumonia Nosocomial (PN) permanece como uma importante causa de mortalidade, a despeito da introdução de agentes antimicrobianos de amplo espectro, de complexas modalidades de medidas de suporte ventilatório e do uso de medidas preventivas para infecção nosocomial. Em consequência, a atenção da comunidade científica tem se voltado para esta situação, e durante as últimas três décadas muito se tem pesquisado acerca desta patologia. Na década de 60, JOHANSON et al. (1969), relacionaram PN com a colonização da orofaringe por bacilos Gram (-). Nas décadas de 70 e 80, estudos mostraram contínua associação de PN com equipamentos de terapia respiratória, atribuindo a uma epidemia de pneumonia necrotizante por bacilos Gram (-), à contaminação de reservatórios de nebulização de aparelhos de terapia respiratória e foram descritas medidas efetivas de desinfecção (PIECE et al., 1970; CROSS & ROUP, 1981).

Define-se PN como uma infecção respiratória que acomete indivíduos hospitalizados, nos quais a infecção não estava presente nem incubada na época da admissão. Não se manifesta nas primeiras 48 horas de hospitalização, a menos que tenha sido realizado algum procedimento invasivo.

A PN, segundo o relato do National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS), é a responsável por aproximadamente 15% de todas as infecções hospitalares e é a segunda infecção nosocomial mais comum após infecção do

trato urinário (HORAN et al., 1986; EMORI et al., 1991). Dados disponíveis mostram que esta infecção ocorre em uma taxa de 5 a 10 casos por 1000 admissões hospitalares, com a incidência aumentando de 6 a 20 vezes em pacientes sob ventilação mecânica (VM) (CRAVEN et al., 1991; CELIS et al., 1988). KOLLEF (1993) relatou uma letalidade de 37,2% em pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM), comparando com uma taxa de 8,5 % nos pacientes sem PAVM. Assim, apesar de não ser a principal causa de infecção hospitalar, é a que determina maior letalidade, com uma taxa de 36,6 % (CELIS et al.,1988).

1.2 PATOGÊNESE

Na patogênese da PN, a invasão do trato respiratório baixo por bactérias pode ocorrer através da aspiração de microorganismos da orofaringe, inalação de aerossóis contendo bactérias ou, menos freqüentemente, por disseminação hematogênica a partir de um outro sítio de infecção. Tem-se recentemente levantado a hipótese de que a translocação bacteriana do trato gastrointestinal possa ser um mecanismo de infecção (CDC, 1994)

Destas rotas, acredita-se que a aspiração seja a mais importante causa de PN, pois a sua freqüência aumenta em pacientes com patologias que alteram o grau de consciência, apresentam deglutição anormal, retardo do esvaziamento gástrico e diminuição da motilidade gastrointestinal (HUXLEY et al., 1978; ATHERTON ST & WHITE, 1978 ; CAMERON & ZUIDEMA, 1972), além do que 45% de adultos saudáveis aspiram durante o sono (HUXLEY et al., 1978).

Em pacientes hospitalizados, a taxa de colonização da orofaringe por bacilos Gram (-) é muito alta e, conseqüentemente, podem penetrar no trato respiratório baixo e ocasionar PN. Em um estudo realizado por JOHANSON et al. (1972), demonstrou-se que a taxa de colonização foi de 16% em pacientes moderadamente doentes e de 57% em pacientes criticamente doentes. A pneumonia ocorreu em 23% dos pacientes colonizados versus 3.3% dos pacientes não colonizados. É descrito que a taxa de colonização da orofaringe aumenta drasticamente em pacientes em coma, com hipotensão, acidose, azotemia, alcoolismo, diabetes mellitus, leucocitose, leucopenia, doença pulmonar, em uso de tubo endotraqueal, sonda nasogástrica (SNG) e de agentes antimicrobianos (LOUWRY et al., 1987; LOURI & KANINSK, 1962; VALENTI et al., 1978; MARCKOWIAK et al., 1978). A habilidade de bacilos Gram (-) para aderir às células epiteliais da orofaringe parece ser o principal elemento para o sucesso da colonização. Esta aderência é influenciada por fatores relacionados à bactéria (ex: cápsula, produção de elastase), à célula hospedeira (ex: proteína de superfície), e ao meio ambiente (ex: pH) (NIERDERMAN et al., 1984; REYNOLDS, 1987). Certas condições como má nutrição, doença severa e pós-operatório podem aumentar a aderência de bactérias Gram (-) (NIERDERMAN et al., 1989; DAL NOGARE et al., 1987).

A colonização gástrica é um ponto que tem sido discutido e vem sendo apontado como uma importante rota na patogênese da PN (CRAVEN et al., 1986; TORRES et al., 1993). O estômago é normalmente estéril pois o pH ácido decorrente da presença do ácido clorídrico tem potente atividade bactericida (DRASAR et al., 1969). Em pessoas saudáveis, o pH gástrico é menor que três, propiciando a que poucas bactérias sobrevivam nestas

condições. Entretanto, quando o pH gástrico aumenta para níveis maiores do que quatro, os microorganismos encontram condições adequadas à sua multiplicação no estômago (PINGLETON et al., 1986; DRASAR et al., 1969). Situação como esta pode estar presente em pacientes com idade avançada, acloridria (DRASAR et al., 1969), com íleo paralítico, doenças do aparelho digestivo alto, em pacientes recebendo alimentação enteral, antiácidos ou antagonistas H₂ (DUMOULIN et al., 1982; PINGLETON et al., 1986; DRIKS, 1987; DUNOWWITZ et al., 1986; PRIEB et al., 1992). BONTEN et al. (1994), questionaram o papel da colonização gástrica na patogênese da PN, e concluíram que o estômago provavelmente não é uma importante fonte de patógenos envolvidos na PN.

É lícito afirmar que equipamentos para terapia respiratória e instrumentação do trato respiratório podem, também, servir como fonte de inoculação de microorganismos na árvore respiratória distal, por aspiração ou por aerolização (REINARZ et al., 1965; PIERCE et al., 1970). O tubo endotraqueal prejudica os mecanismos de defesa do trato respiratório baixo, tal como a tosse e o “clearance” mucociliar e, juntamente com outros conectores usados na VM, são primariamente colonizados pela secreção do próprio paciente (CRAVEN et al., 1984). Concomitantemente pode ocorrer inoculação direta de bactérias através da manipulação da própria equipe que assiste o paciente (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1995). Aparelhos umidificadores que produzem larga quantidade de aerossóis com partículas de tamanho inferior a 4µm são considerados, também, como fonte de inoculação. Em consequência, quando o fluido do reservatório de um nebulizador torna-se contaminado de bactérias, o aerossol produzido pode

conter alta concentração de microorganismos, que desta maneira se depositarão no trato respiratório baixo do paciente (REINAZ et al., 1965).

Diversos fatores de risco foram relacionados com PN, tais como: doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), severidade da doença de base, cirurgia torácica e abdominal, duração da cirurgia, idade avançada, má nutrição ou hipoalbuminemia, terapia imunossupressora, depressão do nível de consciência, duração da hospitalização, aspiração de grandes volumes, sonda nasogástrica (SNG), doenças neuromusculares, duração da VM, terapia para inibir a acidez gástrica, reintubação, extubação realizada pelo próprio paciente, mudança de circuitos do respirador em intervalos menores que 48 horas, e uso de antibiótico prévio são situações coadjuvantes muito importantes na gênese da PN (GEORGE, 1996).

Entre estes fatores de risco, é relevante fazer alguns comentários sobre cirurgia torácica e abdominal alta, considerando que mais de 20% dos pacientes submetidos a estes tipos de cirurgia desenvolvem infecção respiratória clinicamente, e que mais da metade apresentam evidências radiográficas de complicações pulmonares pós-operatórias (WHITE & DILWORT, 1988).

1.3 AGENTES ETIOLÓGICOS

Quando do diagnóstico de PN, no período de dois a quatro dias após a cirurgia, observa-se que os microorganismos comumente isolados são *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*, enquanto que no pós-operatório mais tardio os microorganismos mais comumente isolados são as enterobacteriaceas e *Pseudomonas sp* (WHITE & DILWORTH, 1988).

Muitos pesquisadores advogam a natureza polimicrobiana da PN, entre eles podemos citar FAGON et al. (1993), que mostraram a presença de bacilos Gram (-), que fazem parte da flora endógena normal ou adquirida do meio hospitalar, nos casos relatados de PN. No total de 39 microorganismos isolados de pacientes com PN, 24 eram Gram (-) e 15 eram Gram (+). *Pseudomonas sp* e *Proteus sp* foram os bacilos Gram (-) mais freqüentemente isolados, sendo 58% de todos os bacilos Gram (-) e 36% do universo de microorganismos isolados. Dentre os organismos Gram (+) mais freqüentemente isolados destacou-se o *Staphylococcus aureus*.

MEDURI et al. (1991), relataram que 71% de todos os episódios de PAVM incluíram pelo menos um bacilo Gram (-). *Pseudomonas sp* e *Acinetobacter sp* estavam envolvidos em 44% das PN. A taxa de letalidade atribuída à PN, que tinha como agentes etiológicos estes microorganismos, era de 71,4% comparada com a taxa de mortalidade de 40% devida a outros microorganismos. Isto nos mostra que a mortalidade é especialmente importante para a PN causada por *Pseudomonas sp* e *Acinetobacter sp* (FAGON et al., 1993).

Torna-se imperativo relatar dados do NNIS, de 1986 a 1989, onde se relaciona os mais freqüentes patógenos isolados da PN, quais sejam: *Pseudomonas aeruginosa* (17%), seguido por *Staphylococcus aureus* (16%), *Enterobacter sp* (11%), *Klebsiella pneumoniae* (7%) e *Escherichia coli* (6%). Coletivamente, Enterobactericeas compreendem 32% dos agentes patogênicos citados como causa de PN. Comparando com os dados de 1980, a proporção de Enterobactericeas vem diminuindo enquanto *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* vem aumentando. Vale ressaltar que *Acinetobacter sp* tem sido isolado com freqüência.

Em relação à microorganismos emergentes, outros cocos gram (+), incluindo *Streptococcus pneumoniae*, estão emergindo (MEDURI et al., 1991; FAGON et al., 1989). *Haemophilus influenzae* tem sido isolado de pacientes submetidos a VM, onde a pneumonia ocorre dentro das primeiras 46-96 horas após a intubação (FAGON et al., 1989; PURGIN et al., 1991). Anaeróbios são patógenos comuns em pacientes que têm predisposição para aspiração (BARTLETT et al., 1986), porém raramente são isolados de secreções do trato respiratório baixo obtido por métodos broncoscópicos. *Legionella* pode ser uma importante causa de PN, particularmente quando existe colonização do sistema de aquecimento de água do hospital (RHAME et al., 1984). *Aspergillus* e *Citomegalovirus* são importantes patógenos em pacientes transplantados de medula óssea (PANUTTI et al., 1991) e outros pacientes imunocomprometidos.

1.4 DIAGNÓSTICO

1.4.1 CLÍNICO

O diagnóstico de PN é ainda um desafio. Considera-se que esta dificuldade no diagnóstico clínico e microbiológico seja a responsável pela alta taxa de mortalidade, principalmente quando se isolam agentes etiológicos como *Pseudomonas aeruginosa* e/ou *Acinetobacter* que tem alta patogenicidade e alta mortalidade (FAGON, 1993). JOHNSON et al. (1972) usaram alguns critérios para classificar a infecção como definitiva ou provável:

- a) Aparecimento na radiografia de tórax de um infiltrado novo ou progressão de um prévio.

b) Temperatura maior que 38°C.

c) Leucócitos maior que 10.000mm³

d) Secreção traqueobrônquica purulenta (Gram mostrando mais de 25 organismos por campo e menos de 10 células epiteliais no esfregaço periférico por campo)

A presença de 4 destes critérios torna o diagnóstico definitivo. Sendo provável se for constatado apenas três dos critérios supracitados, isto se estas manifestações clínicas se desenvolverem em pessoas previamente saudáveis, livres de doenças pulmonares (WOLLSCHLAGER, 1987). É interessante comentar acerca destes critérios utilizados por JOHNSON et al. (1972). A presença de secreção traqueal purulenta está invariavelmente presente em pacientes sob VM prolongado e muito freqüentemente não é causada por pneumonia. A secreção pode originar-se dos seios sinusais, ou orofaringe. Acumula-se sob o “cuff” do tubo endotraqueal (SPRAY et al., 1976) e pode penetrar na árvore respiratória alta e traquéia de pacientes submetidos à VM, pois os mesmos são colonizados dentro de poucos dias após a intubação por organismos potencialmente patogênicos.

Em estudo de autópsia de pacientes que estavam em VM, o infiltrado pulmonar tinha um valor preditivo para pneumonia de apenas 68%. Quando o critério clínico e a cultura do escarro eram acrescentados, a eficiência diagnóstica aumentava para 72% (WUNDERINK et al., 1992). Dois outros trabalhos têm documentado que a febre e o infiltrado pulmonar em pacientes sob VM podem ser ocasionados por outras patologias que não PN, em 49% a 69% dos casos (FAGON et al., 1988; MAULDIN et al., 1991). Uma

variedade de outras condições isoladas ou em combinação podem reproduzir a mesma apresentação clínica e radiológica de PN. O infiltrado pulmonar pode ocorrer por aspiração química, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e tumor. A própria entidade nosológica, pneumonia, tem como diagnóstico diferencial a síndrome de angústia respiratória do adulto (SARA), atelectasia e embolia pulmonar (GRIFFIN & MEDURI, 1994). Portanto, os critérios clínicos e radiológicos não se constituem métodos “de padrão ouro” (*gold standart*) para o diagnóstico de PN (HAMER et al., 1993).

1.4.2 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Considerando todas as possibilidades acima mencionadas, torna-se de grande importância a determinação de exames complementares, objetivando diagnosticar a presença de um patógeno respiratório significativo na cultura de secreção brônquica e no Gram. Atualmente não dispomos de um método simples de alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico etiológico de PN. Os métodos diagnósticos utilizados são:

- Pesquisa direta do microorganismo no escarro e cultura do escarro
- Hemocultura
- Pesquisa de microorganismos recuperados através da aspiração endotraqueal, aspiração transtorácica, escovagem brônquica com catéter protegido, lavado broncoalveolar
- Biopsia pulmonar à céu aberto

- Métodos imunológicos

Estes métodos citados merecem um comentário mais detalhado.

1.4.2.a Pesquisa direta de microorganismos no escarro e cultura do escarro por métodos não invasivos

BRYAN & REYNOLDS (1984), em um detalhado estudo da etiologia de pneumonia nosocomial, mostraram que somente 49% das amostras de escarro tinham o mesmo microorganismo encontrado na hemocultura. Bactérias Gram (+) isoladas do escarro foram também isoladas em hemoculturas de 66% dos pacientes, enquanto bactérias Gram (-) isoladas do escarro eram encontradas no sangue em somente 42% dos pacientes. PALLOC et al. (1983) determinaram que somente 33% das culturas do escarro colhido por expectoração possuíam a mesma bactéria que era isolada quando se usava o método de escovagem brônquica com catéter protegido (ECP).

O grande dilema é determinar se a amostra de secreção da árvore respiratória baixa é representativa de uma área infectada e não de contaminação por secreção oral. Muitos investigadores têm considerado que a amostra pode ser satisfatória se contiver mais que 25 neutrófilos polimorfonucleares e menos que 10 células escamosas por campo.

As fibras de elastina visualizadas em preparações de hidróxido de potássio em escarro, quando encontradas, podem ser um indicador sensível de necrose pulmonar. SALATA et al. (1987) mostraram em que as fibras de elastina vistas em preparações de hidróxido de potássio são utilizadas para o

diagnóstico precoce de pneumonia, sendo a presença das mesmas precedente à evidência radiográfica de infiltrado pneumônico em média 1,8 dia.

1.4.2.b Hemocultura

O sangue normalmente é considerado estéril. Desta maneira pode-se afirmar que o isolamento de qualquer microorganismo em uma amostra de sangue é considerado potencialmente significante. A cultura do sangue tem valor diagnóstico e prognóstico e pode determinar o agente etiológico em 8 a 20% de todos os pacientes com PN, definindo uma população com maior risco de complicações.

Contudo, considerando pacientes com pneumonia hospitalar não se pode afastar a possibilidade de que o microorganismo isolado seja proveniente de outras fontes extra-pulmonares. Quando um patógeno é isolado na hemocultura é importante excluir outros sítios de infecção. Em pacientes com PN severa uma fonte adicional de infecção pode estar presente em mais de 50% de pacientes com hemocultura positiva. Desta maneira conclui-se que embora a hemocultura seja altamente recomendada devido à facilidade do procedimento, a sua baixa especificidade em relação a PN não a torna uma medida prioritária na conduta terapêutica (BRYAN & REYNOLDS, 1984).

1.4.2.c Aspirado endotraqueal

Vários estudos têm mostrado que as culturas de bactérias obtidas por aspirado endotraqueal são imprecisas. (VILLERS et al., 1985; TORRES et al., 1989; LAMBERT et al., 1989; BERGER & ARANGO, 1985).

O aspirado endotraqueal é raramente negativo em pacientes sob VM que apresentam febre. Um grande número de resultados falsos positivos, decorrente principalmente do isolamento de bacilos Gram (-), pode levar a um falso aumento do diagnóstico de pneumonia (LAMBERT et al., 1989).

Em pacientes com pneumonia documentada por histologia, o aspirado endotraqueal tem alta sensibilidade, mas uma especificidade de apenas 27% (GRIFFIN & MEDURI, 1994). Alguns métodos são usados para melhorar a especificidade da cultura do aspirado endotraqueal, incluindo a escovação por catéter protegido (ECP); lavado broncoalveolar (LBA); cultura quantitativa; Gram graduado, incluindo contagem de bactérias intra e extracelulares , o número de polimorfonucleares por campo e o exame das fibras de elastina (GRIFFIN & MEDURI, 1994) .

1.4.2.d Escovação com catéter protegido (ECP).

O uso deste método para obter secreção não contaminada da via aérea baixa, para a análise bacteriológica, foi inicialmente descrita por WIMBERLEY et al. (1979). As amostras obtidas através desta técnica têm como objetivo eliminar ou até diminuir a contaminação por patógenos da orofaringe. CHASTRE et al. (1984) demonstraram que em pacientes com suspeita de pneumonia associada a VM confirmada por autópsia, a amostra

colhida pela técnica, mostrava que o crescimento bacteriano de 10^3 unidade formadora de colônia (UFC) por ml era correlacionado com a presença de infecção. Apesar de alguns estudos demonstrarem que a cultura quantitativa obtida por esse método apresenta uma sensibilidade de 90% e especificidade de 94.5% (GRIFFEN & MEDURI, 1994), esta técnica é de alto custo, o que a torna de difícil execução no nosso meio.

1.4.2.e *Lavado broncoalveolar (LBA)*

O LBA, originariamente desenvolvido como ferramenta de pesquisa, vem se mostrando uma importante modalidade no diagnóstico de infecções pulmonares. Tem uma comprovada utilidade no diagnóstico das infecções pulmonares oportunistas, em paciente imunossuprimido, principalmente nos portadores da síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) (BAUGHURAN et al., 1991). Adicionalmente, vários estudos sugerem que o LBA pode ser útil em estabelecer diagnóstico de pneumonia bacteriana.

O método é seguro e prático, podendo obter maiores volumes de secreção dos espaços aéreos distais do pulmão (CHASTRE et al., 1992). A amostra colhida pelo LBA tem uma representatividade do parênquima pulmonar maior que o ECP, e estima-se recuperar um número de organismos 5 a 10 vezes maior do que os obtidos pelo ECP (KAHN & JONES, 1987). THORPER et al. (1987) avaliaram um grupo de 92 pacientes hospitalizados, onde 15 tinham diagnóstico de pneumonia bacteriana. O estudo microbiológico de secreções pulmonares, colhidas através do método de LBA, mostrou os seguintes resultados: dos 15 pacientes com diagnóstico

clínico de PN, 13 tinham na cultura um crescimento superior a 10^5 UFC/ml, enquanto nenhum dos outros pacientes sem diagnóstico clínico de pneumonia bacteriana tiveram contagem superior a 10^4 UFC/ml.

CASTRO et al. (1994) observaram que amostras colhidas pelo método do LBA em pacientes sem suspeita de pneumonia em unidade de terapia intensiva (UTI), apresentando cultura quantitativa (CQ) de microorganismos com crescimento de 10^5 UFC/ml, seguiam-se de desenvolvimento de pneumonia. Os autores enfatizaram que culturas com crescimento superior a 10^5 UFC/ml, geralmente relacionavam-se com infecção.

Diversos estudos comparativos entre LBA e ECP, em pacientes com suspeita de pneumonia associada a VM, concluíram que o LBA tem igual ou melhor sensibilidade que o ECP (CHASTRE et al., 1988 ; CHASTRE et al., 1992; JIMENEZ et al., 1993 ; JOHANSON et al., 1988 ; TORRES et al., 1989 ; VIOLAN et al., 1993). O LBA apresentou sensibilidade e especificidade de 73% e 100% respectivamente nos pacientes sem VM (THORPE et al., 1987) e de 100% e 88% a 100% em pacientes recebendo VM (PUGIN et al., 1991; MEDURI et al., 1991).

Com relação à padronização da técnica do LBA, não existe um protocolo estabelecido como para o ECP (BROUGHTON et al., 1991). Em geral, o broncoscópio é suavemente introduzido até um brônquio de terceira ou quarta geração. A aspiração deve ser evitada até que atinja esta posição. Ao contrário da técnica do ECP, a lidocaína pode ser administrada com o fim de obter anestesia tópica adequada antes da realização do LBA (BROUGHTON et al., 1991). Embora o anestésico seja recuperado no líquido da lavagem, suas concentrações ficam muito abaixo dos níveis

associados à atividade antibacteriana. Apesar de estar bem estabelecido que o anestésico tópico usado para a realização da broncoscopia tenha atividade antibacteriana *in vitro*, entretanto este efeito pode ser desprezível *in vivo*, quando considerado que deva existir um curto período entre a exposição e a semeadura para cultura das secreções obtidas pelo LBA (WIMBERLEY et al., 1979).

É relevante, expor a ocorrência em várias pesquisas demonstrando que as amostras colhidas pelo LBA sempre estão contaminadas em algum nível por bactérias da orofaringe (FOSSIECK et al., 1977). Em consequência disso, para se diferenciar as bactérias contaminantes dos microorganismos infectantes do LBA, vários estudos, já citados anteriormente, demonstraram que o crescimento bacteriano superior a 10^5 UFC/ml correlacionava-se com pneumonia, e que crescimentos inferiores a este “cut-off” não apresentavam esta correlação (THORPE et al., 1987; CASTRO et al., 1994). Outros pesquisadores reconhecem que culturas com crescimento de colônias superiores a 10^4 UFC/ml, relacionam-se com infecção . MEDURI et al (1991), usando a técnica do Lavado Broncoalveolar Protegido (LBAP) com um ponto de corte de 10^4 UFC/ml, encontraram apenas um resultado falso-positivo em 33 pacientes sem pneumonia, e um resultado falso-negativo em 13 pacientes com pneumonia.

Considerando que pelo método do LBA é possível a recuperação de uma grande quantidade de secreções das vias aéreas inferiores, ele se torna o método ideal para uma série de análises microscópicas através do Gram, as quais permitem uma orientação sobre o possível agente etiológico das pneumonias, antes que o resultado da cultura esteja disponível. Para a detecção de bactérias, a coloração pelo Gram é utilizada, podendo este

procedimento oferecer informações sobre morfologia e ser usado como guia para o início de uma terapia antimicrobiana.

Sabendo-se que geralmente o crescimento de bactérias na cultura quantitativa (CQ) superior a 10^5 UFC/ml é um parâmetro microbiológico para o diagnóstico de PN, a detecção de bactérias ao microscópio pelo Gram, pode se correlacionar com crescimento significativo na CQ, sugerindo, assim, a presença de infecção (BASELSKI, 1993). A amostra colhida pelo LBA, pode ser submetida ao hidróxido de potássio (KOH), a fim de se detectar a presença de fibra de elastina. Seu encontro indica destruição do parênquima pulmonar, geralmente associado à infecção por bacilos Gram (-). PUGIN et al. (1991) encontraram fibras de elastina em amostras de LBA de 47% dos paciente com PAVM e uma associação com a etiologia por bacilos Gram (-). Em paciente com SARA, o encontro da fibra de elastina não determina o diagnóstico de pneumonia (SHEPHERD, 1988).

A percentagem de microorganismos intracelulares (M.O.I.C), em polimorfonucleares e macrófagos, parece ter significância clínica no diagnóstico de PN (CHASTRE et al., 1988; MEDURI et al., 1991). Embora vários pontos de corte tenham sido estabelecidos, variando de 2% (MEDURI et al., 1991) a 25% de M.O.I.C. (CHASTRE et al., 1988) como valor preditivo para o diagnóstico de PN, não está claro que a presença M.O.I.C. seja um bom preditor para a PAVM (BASELSKI, 1992). VIOLAN et al. (1994) concluíram que a quantificação de M.O.I.C. em células colhidas pelo LBA é uma forma rápida e altamente específica para o diagnóstico de PAVM, e pode facilitar a terapêutica de pacientes criticamente doentes, embora não apresente boa sensibilidade.

GRIFFIN & MEDURI (1994) recomendam as seguintes técnicas para melhorar sensibilidade e especificidade da amostra colhida pelo LBA:

a) Coloração pelo Giemsa ou Diff-Quik para avaliação de diferentes células, percentual de células inflamatórias (macrófagos e neutrófilos) contendo organismos intracelulares e percentual de células epiteliais escamosas como indicador de contaminação da orofaringe.

b) Coloração para reconhecer microrganismos específicos (coloração pelo Gram, Ziehl-Neelsen, Hidróxido de potássio).

c) Coloração para fibra de elastina como indicador de necrose pulmonar.

Em pacientes não intubados a recuperação de 1% de células epiteliais escamosas em amostra centrifugada do LBA, tem uma precisão preditiva de contaminação da via aérea superior, sendo encontrada em 35% das amostras colhidas (KAHN & JONES, 1987). Uma contagem aumentada de neutrófilos encontrada no LBA de pacientes com PN, varia em percentual médio de 77% a 82% (CHASTER et al., 1988), porém a neutrofilia não é diagnóstico, pois outros processos pulmonares inflamatórios não infecciosos, como a síndrome de angústia respiratória do adulto (SARA), podem se associar com similar encontro.

1.4.2.f *Biópsia Pulmonar a Céu Aberto*

Quando outros métodos diagnósticos falham em propiciar uma etiologia infecciosa correta, o que determinaria uma resposta terapêutica adequada para o tratamento da PN, a biópsia pulmonar a céu aberto pode estar indicada (WANER et al., 1988). Embora não comumente usada em

PAVM, a informação obtida através deste método é definitiva. Como este é um procedimento cirúrgico, significando assim um risco para o paciente, é imperativo assegurar que o mesmo obedeça a parâmetros muito bem definidos, considerando desde o processamento do material obtido até uma conduta protocolar envolvendo o cirurgião, patologista e microbiologista a fim de se obter um diagnóstico confiável (BASELSKI, 1993).

1.4.2.g Métodos Imunológicos

Existem alguns testes não dependentes da cultura de microorganismos que podem ser úteis no diagnóstico de pneumonia, incluindo PAVM. Todos estes testes “organismos específicos” são geralmente menos sensíveis que a cultura. Teste de imunoensaio usando aglutinação pelo látex na urina e amostras do soro é disponível somente para agentes de pneumonia adquirida na comunidade como *S.pneumoniae*, *H.influenzae* e *N.meningitidis*. Este teste tem importante uso em pneumonia pediátrica, mas em geral é mais utilizado para o diagnóstico de meningite do que de doença pulmonar. A aglutinação pelo látex para antígeno de *Cryptococcus sp* tem sido pesquisado no LBA, em pacientes imunocomprometidos. Radioimunoensaio para *Legionella* e antígeno de *Histoplasma* têm sido descritos.

A hibridização do ácido nucléico foi desenvolvido recentemente para a detecção de vários patógenos pulmonares e pode ter uma potencial utilidade na PAVM. O teste de sonda de DNA para *Mycoplasma pneumoniae* tem apresentado uma excelente sensibilidade e especificidade quando comparado

com a cultura de amostras respiratórias em pacientes não ventilados (TILTON et al., 1988). Este método não está comercialmente disponível. Recentemente a aplicação de técnicas da amplificação do ácido nucléico parece promissora, melhorando a sensibilidade do teste de sonda de DNA. Um exemplo de tal aplicação é a detecção de *M.tuberculosis* no escarro, usando a reação de cadeia de polimerase (PCR) (EISENACH et al., 1991).

As considerações anteriormente mencionadas, sugerem que o LBA tem vantagens inerentes de oferecer um volume maior de amostras para a cultura e análise microscópica, as quais permitem rapidamente a identificação de pacientes com PN.

2. OBJETIVOS

2.1 Avaliar o **cut-off** da cultura quantitativa de secreção colhida pelo método do Lavado broncoalveolar, que determine melhor sensibilidade e especificidade para o diagnóstico bacteriológico da PN.

2.2 Estabelecer um valor preditivo para parâmetros laboratoriais do Gram graduado com relação:

2.2.a Ao **cut-off** escolhido para PN

2.2.b Aos critérios clínicos de PN.

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

É um estudo prospectivo realizado no período de abril de 1996 a dezembro de 1996, nos Hospitais Escola e Hospitais da rede privada: Hospital Universitário Walter Cantídio, Hospital de Messejana, Hospital Geral Dr. César Cals, Hospital São Mateus, Hospital Gênese, Hospital Gastroclínica, localizados em Fortaleza - Ceará.

3.1 CASUÍSTICA

Foram avaliados 80 pacientes adultos, dos quais 50 estavam internados há pelo menos 48h e tinham sido submetidos a broncoscopia com coleta do LBA, com outra hipótese diagnóstica inicial que não PN (Grupo 1- sem PN). Os outros 30, eram pacientes internados que desenvolveram PN com pelo menos 48 horas da internação, ou antes deste prazo, caso tivessem se submetido à algum procedimento invasivo de via aéreas (Grupo 2- com PN). Excluímos pacientes com neutropenia severa (menor ou igual a 1000 neutrófilos/mm³)

3.2 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

A hipótese diagnóstica de PN fundamentou-se em critérios de JOHANSON et al. (1972), considerando os seguintes achados clínicos: a) Temperatura > 38°C b) Leucócitos > 10000 mm³ c) Secreção traqueobrônquica purulenta (Gram evidenciando mais de 25 leucócitos por campo e menos de 10 células epiteliais por campo); d) Aparecimento de infiltrado no raio X. A

presença de 4 desses critérios torna o diagnóstico definitivo, enquanto ele é provável se for constatado apenas 3 dos critérios anteriormente citados. Consideramos como portadores de PN os pacientes que apresentavam pelo menos 3 dos critérios acima citados.

Para cada paciente foi preenchido um protocolo clínico, visando a identificação dos critérios clínicos de PN e de fatores associados com o desenvolvimento da mesma (Anexo - 2).

Algumas definições de fatores de risco foram determinadas para melhor avaliação do paciente:

- Considerou-se o nível de consciência deprimido quando clinicamente documentado e não relacionado com anestesia.
- Considerou-se toda intubação oro ou nasotraqueal que antecedeu a pneumonia.

3.3 LAVADO BRONCOALVEOLAR (LBA)

A broncoscopia com coleta de LBA foi realizada em todos os 80 pacientes. Inicialmente o paciente aspirava 7 ml de lidocaína a 2% para anestésiar a narina. Em seguida lidocaína spray 50mg a 10% era utilizada na anestesia da orofaringe e laringe. Logo após, midalozan endovenoso (0,1mg/kg) era aplicado lentamente. A anestesia tópica e endovenosa foi desnecessária nos pacientes submetidos à ventilação mecânica. Quando era preciso anestésiar as vias aéreas, injetava-se 10ml de lidocaína a 1% pelo canal do broncoscópio, antes da realização do LBA, tendo-se o cuidado de não aspirar nenhum fluido respiratório antes da coleta do LBA. A ponta do

broncoscópico era encravada suavemente no brônquio subsegmentar que leva à área de anormalidade radiológica. A seguir, 5 alíquotas de 20ml de solução salina estéril, a temperatura ambiente, foram manualmente injetadas e depois aspiradas com uma pressão negativa de -5 a -10 mm de água. No momento seguinte, o broncoscópico era retirado e as amostras colhidas encaminhadas para a análise citológica, cultura e coloração pelo Gram.

3.4 PROCEDIMENTO MICROBIOLÓGICO

A análise microbiológica e citológica do LBA baseou-se nos trabalhos de KAHN & JONES (1987) e SALATA et al. (1987). Observou-se uma amostra adequada quando se encontrava menos de 1% de células epiteliais por campo. A amostra era corada pelo Gram onde procurava-se identificar polimorfonucleares (PMN), bactérias e microorganismos intracelulares (M.O.I.C.). O Gram era examinado e classificado de acordo com a seguinte graduação: a) PMN: > 25/campo (400X); 10-25/campo (400X); 1-10/campo (400X); <1/campo (400X) b) Bactérias: > 10 microorganismos/campo (imersão); 1-10/campo (imersão); < 1 /campo (imersão); zero /campo (imersão) c) Microorganismo intracelular: > 5% de PMN contendo bactérias; 1<PMN< 5 contendo bactéria; 1% de PMN contendo bactérias; zero de PMN contendo bactérias. Baseando-se em SALATA et al. (1987), estabeleceu-se os seguintes pontos de corte: para PMN (≥ 10 PMN/campo), para bactéria (≥ 10 microorganismos /campo), para microorganismos intracelulares ($> 1\%$ M.O.I.C./campo)

3.4.1 CULTURA QUANTITATIVA

A amostra colhida era agitada manualmente até completa homogenização. A seguir uma alíquota de 10 ml da amostra era centrifugada a 2000 rpm durante 15 minutos. A seguir, o sobrenadante era desprezado e o precipitado ressuspendido em igual volume de uma solução de N-Acetil-Cisteína a 2%. A partir daí, era agitado em vortex por 60 segundos. No momento seguinte, o volume resultante era diluído a uma concentração final de 1:10 em solução salina estéril. Após agitação manual, retirava-se uma alça calibrada em 0,01 ml e semeava-se em três placas, sendo uma alçada para cada placa de ágar-chocolate, ágar-sangue e MacConkey. Manteve-se um período de incubação de 24 h. As colônias presentes nas placas eram contadas a fim de se obter uma CQ de cada espécie de bactéria presente. Ao exame das placas, contava-se o número de colônias predominante e anotava-se o resultado considerando a distribuição mais homogênea das colônias,.

Para se atingir um **cut off** de 10^5 UFC/ ml é necessário que se conte um número de colônias igual ou superior a 100, o que determinava uma cultura positiva. Por outro lado, as contagens inferiores a 10 colônias determinavam culturas negativas.

Nos casos em que a contagem de colônias ficou entre 10^3 e 10^4 UFC/ml, a bactéria predominante também foi identificada. Pressupõe-se,

nestes casos, a possibilidade de evolução deste processo, para caracterizar uma verdadeira infecção respiratória baixa posteriormente.

Em todas as amostras que atenderam aos critérios de positividade anteriormente estabelecidos, a bactéria ou bactérias responsáveis pelo processo infeccioso foram identificadas de acordo com as recomendações da American Society For Microbiology (MURRAY et al, 1995), abaixo sumarizadas:

1) Para o grupo dos germes Gram (+), particularmente cocos Gram (+), a discriminação dos *estafilococos* e o grupo dos *estreptococos* era obtida pela prova da catalase. Em caso de um teste de catalase positivo, estávamos diante de um *estafilococo*, caso contrário tínhamos um germe do grupo de *estreptococos*. A distinção entre as diferentes espécies de *estafilococos* era realizada pelos testes : a) da coagulase (prova (+) para *S. aureus* e (-) para os demais *estafilococos*) e sensibilidade a novobiocina (o *S. epidermidis* é sensível enquanto o *S. saprophiticeus* é resistente a esta droga). Já com relação aos *estreptococos*, estes foram identificados através de várias provas laboratoriais como as da bacitracina, optoquina, bile-esculina, caldo hiperclorético e outros testes bioquímicos.

2) Com relação aos bacilos Gram (-), tanto da família das enterobacteriaceas com o do grupo dos bacilos não fermentadores (ex. *Pseudomonas*), a identificação foi feita através dos testes bioquímicos usuais, como por exemplo: lisina ornitina, indol, citrato, produção de gás sulfídrico, teste de Voges-Proskauer e teste de fermentação dos carboidratos, como glicose, lactose, frutose, sacarose, trealose, etc.

Após a identificação de qualquer bactéria isolada das culturas positivas, tais microorganismos eram submetidos ao teste de sensibilidade a antimicrobianos, pelo método de Kirby-bauer.

Para cada paciente foi preenchido um protocolo microbiológico onde se estabeleceu uma graduação para cada achado do Gram; como também os resultados da cultura quantitativa com seus respectivos pontos de corte (Anexo - 2).

3.5 TESTES UTILIZADOS NA PESQUISA ESTATÍSTICA

Baseando-se em Montgomery (1991), Soares & Bartman (1983) e Dawson-Saunders (1994), os seguintes testes estatísticos foram empregados:

- 1) Para o teste de associação e homogeneidade de variáveis classificatórias dispostas em tabelas de contingência, foram utilizados os testes de χ^2 e teste exato de Fisher.
- 2) Uma avaliação dos testes clínicos também foi realizada.
- 3) O nível máximo de significância adotado para os testes foi de 5% ($p \leq 0,05$).

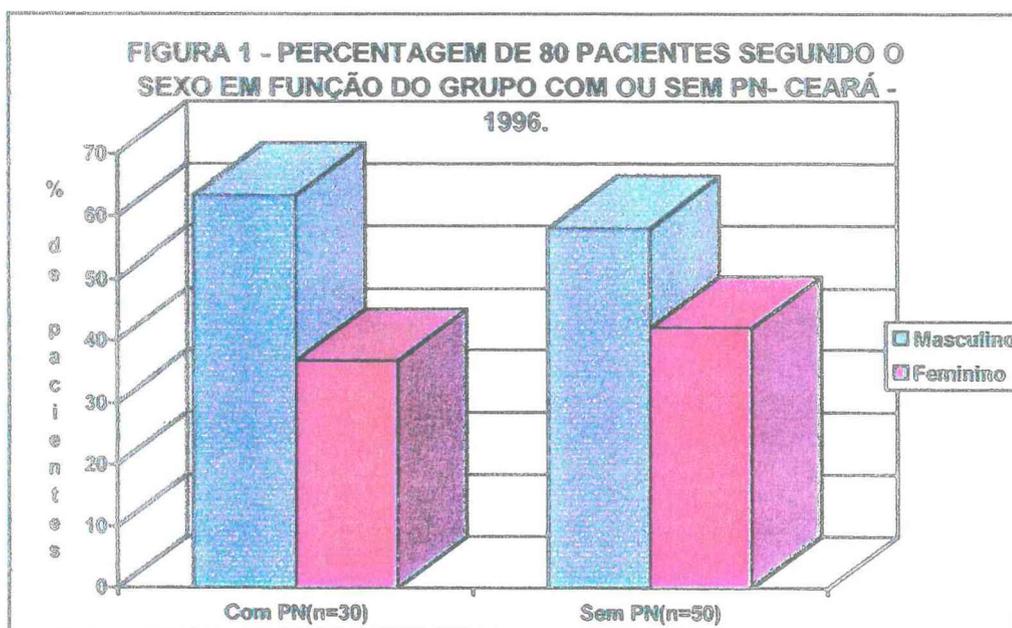
As análises estatísticas referidas anteriormente foram realizadas com o auxílio dos programas de computação “ SPSS/PC ” e “ Word for Windows 95”

4. RESULTADOS

I - AVALIAÇÃO DOS 80 PACIENTES SEGUNDO SEXO, FAIXA ETÁRIA E CRITÉRIOS CLÍNICOS DE PN

Tabela 1 - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo o Sexo em Função dos Grupos Com ou Sem PN - Ceará - 1996

Sexo	Grupo				Total	
	Com PN		Sem PN			
	nº de Pacientes	%	nº de Pacientes	%	nº de Pacientes	%
Masculino	19	63,3	29	58,0	48	60,0
Feminino	11	36,7	21	42,0	32	40,0
Total	30	100,0	50	100,0	80	100,0

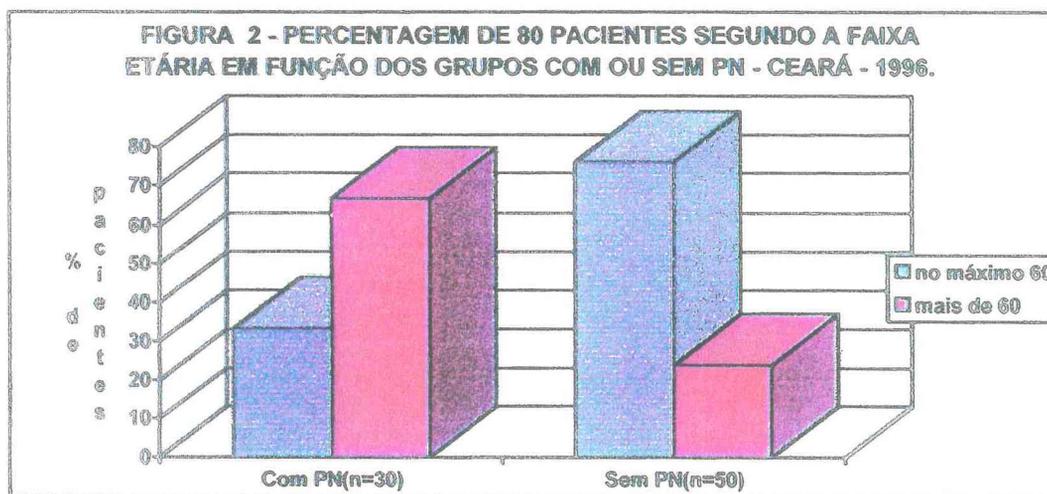


Assim, pela tabela 1 e figura 1, tanto no grupo com PN quanto no grupo sem PN notamos um maior percentual de pacientes do sexo masculino.

Tabela 2 - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo a Faixa Etária em Função dos Grupos Com ou Sem PN - Ceará - 1996

Faixa Etária (anos)	Grupo			
	Com PN		Sem PN	
	nº de Pacientes	%	nº de Pacientes	%
≤60	10	33,3	38	76,0
>60	20	66,7	12	24,0
Total	30	100,0	50	100,0

$$\chi^2 = 14,222; p \geq 0,0002$$



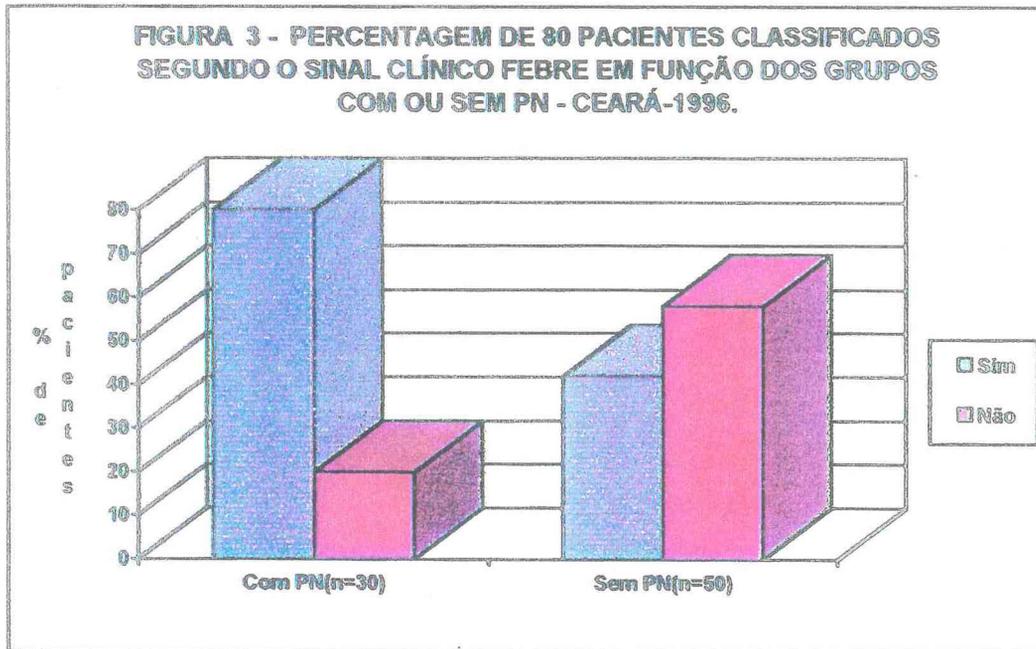
Assim, pela tabela 2 e figura 2, a distribuição dos pacientes segundo a faixa etária depende do grupo ao qual o paciente pertence.

Note que, em função da idade, o "odds ratio" de adquirir PN para pacientes com mais de 60 anos é 6,33 quando comparado com pacientes com no máximo 60 anos, ou seja, a chance de adquirir PN com mais de 60 anos é 6,33 vezes maior do que quando os pacientes que têm no máximo 60 anos, com intervalo de confiança de [2,33 -17,19] com um coeficiente de confiança de 95%.

Tabela 3 - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo o Sinal Clínico Febre em Função dos Grupos Com.ou Sem PN- Ceará - 1996

Febre	Grupo				Total	
	Com PN.		Sem PN		nº de pacientes	%
	nº de pacientes	%	nº de pacientes	%		
Sim	24	80,0	21	42,0	35	43,8
Não	6	20,0	29	58,0	45	56,3
Total	30	100,0	50	100,0	80	100,0

$$\chi^2 = 11,0019; p \geq 0,0009$$

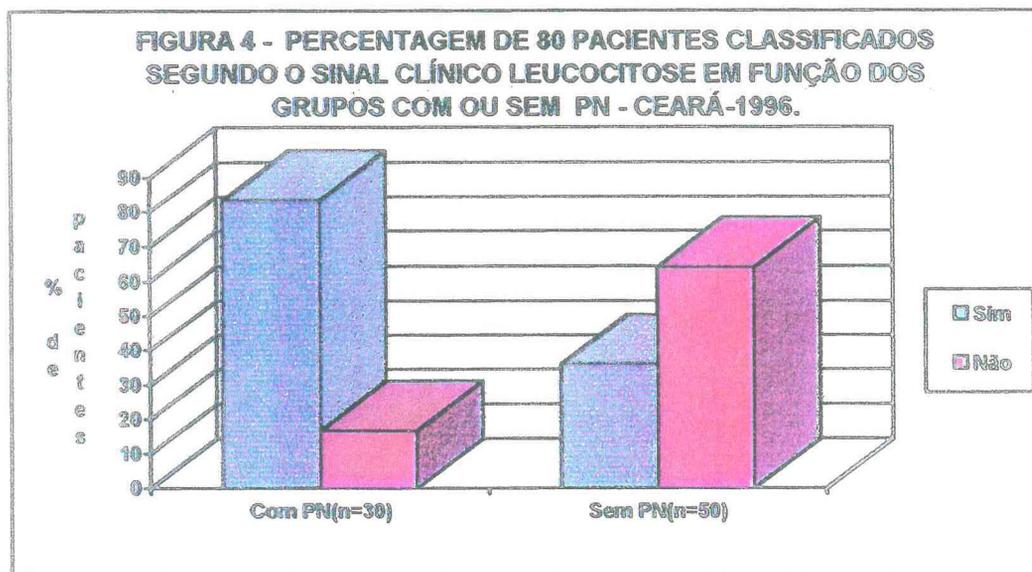


Assim, pela tabela 3 e figura 3, possuir o sinal clínico febre depende do grupo ao qual o paciente pertence sendo que, no grupo com PN, o maior percentual, 80,0% (24), de pacientes possuíam febre, enquanto que no grupo sem PN este percentual é de 42,0% (21).

Tabela 4 - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo o Sinal Clínico Leucocitose em Função dos Grupos Com ou Sem PN - Ceará - 1996

Leucocitose	Grupo				Total	
	Com PN		Sem PN		n° de pacientes	%
	n° de pacientes	%	n° de pacientes	%		
Sim	25	83,3	18	36,0	43	53,8
Não	5	16,7	32	64,0	37	46,3
Total	30	100,0	50	100,0	80	100,0

$$\chi^2 = 16,8984; p \geq 0,0000$$

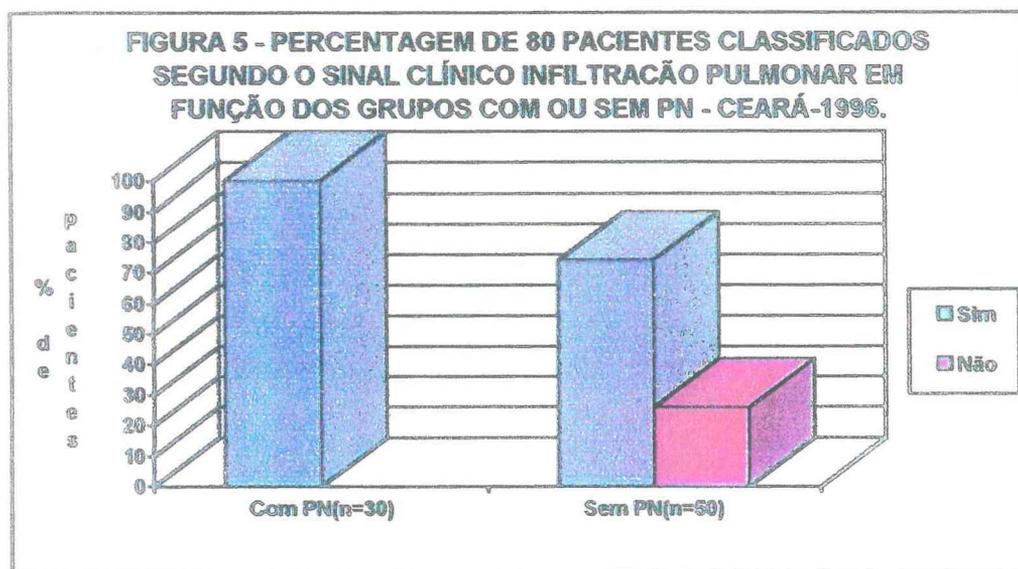


Pela tabela 4 e figura 4, possuir o sinal clínico leucocitose depende do grupo ao qual o paciente pertence, sendo que, no grupo com PN temos 83,3% (25) dos pacientes com leucocitose enquanto que, no grupo sem PN esse percentual é de 36,0% (18).

Tabela 5 - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo o Sinal Clínico Infiltração Pulmonar em Função dos Grupos Com ou Sem PN - Ceará - 1996

Infiltração Pulmonar	Grupo				Total	
	Com PN		Sem PN		nº de pacientes	%
	nº de pacientes	%	nº de pacientes	%		
Sim	30	100,0	37	74,0	67	83,8
Não	---	---	13	26,0	13	16,3
Total	30	100,0	50	100,0	80	100,0

Fisher $p=0,00135$



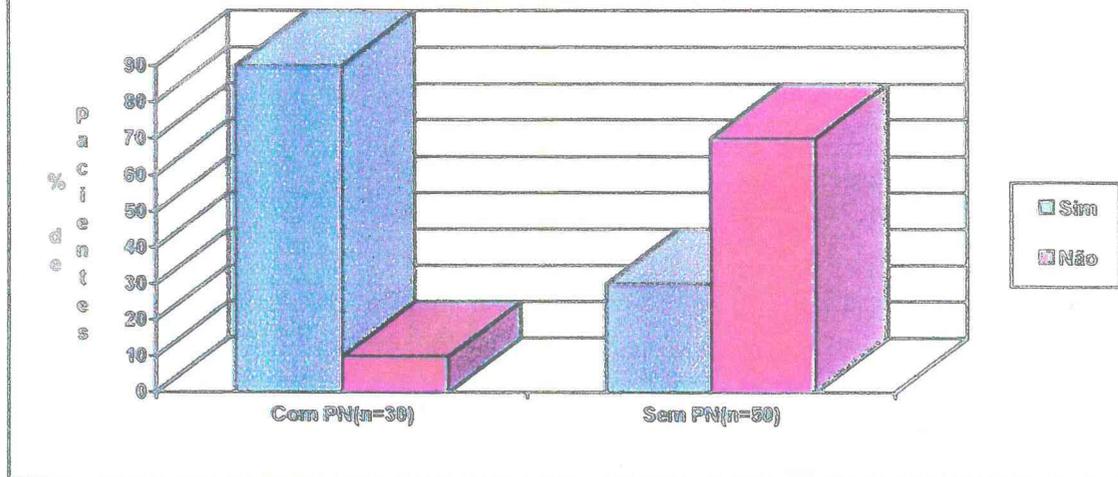
Assim, pela tabela 5 e figura 5, possuir o sinal clínico Infiltração Pulmonar depende do grupo ao qual o paciente pertence sendo que, no grupo com PN temos 100,0% (30) dos pacientes com infiltração pulmonar enquanto que, no grupo sem PN, esse percentual é de 74,0% (37).

Tabela 6 - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo o Sinal Clínico Escarro Purulento em Função dos Grupos Com ou Sem PN - Ceará - 1996

Escarro Purulento	Grupo				Total	
	Com PN		Sem PN		n° de pacientes	%
	n° de pacientes	%	n° de pacientes	%		
Sim	27	90,0	15	30,0	42	52,5
Não	3	10,0	35	70,0	38	47,5
Total	30	100,0	50	100,0	80	100,0

$$\chi^2 = 27,0677; p \geq 0,000$$

FIGURA 6 - PERCENTAGEM DE 80 PACIENTES CLASSIFICADOS SEGUNDO O SINAL CLÍNICO ESCARRO PURULENTO EM FUNÇÃO DOS GRUPOS COM OU SEM PN - CEARÁ-1996.



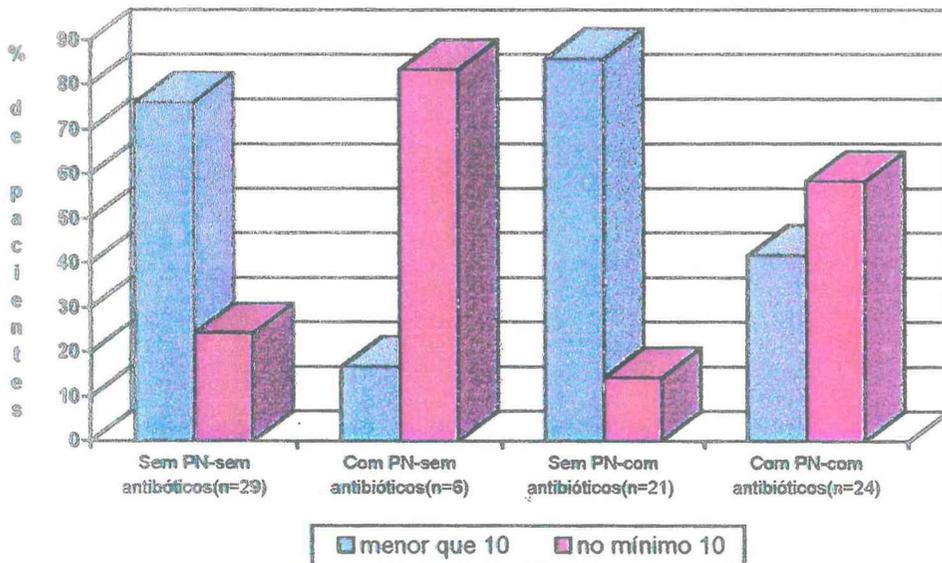
Assim, pela tabela 6 e figura 6, possuir o sinal clínico Escarro Purulento, depende do grupo ao qual o paciente pertence, sendo que, no grupo com PN temos 90,0% (27) dos pacientes com escarro purulento enquanto que, no grupo sem PN, esse percentual é de 30,0% (15).

II - AVALIAÇÃO DE 80 PACIENTES SEGUNDO A QUANTIFICAÇÃO DO N° DE PMN, BACTÉRIAS E M.O.C. RELACIONADOS AO USO PRÉVIO DE ANTIBIÓTICOS E LEUCOCITOSE

Tabela 7 - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo a Quantificação dos PMN no LBA em Função dos Grupos Com ou Sem PN e Uso de Antibióticos Prévios - Ceará -1996

Antibiótico	Não				Sim			
	Sem PN		Com PN		Sem PN		Com PN	
Grupo	n°de pacientes	%						
PMN								
<10	22	75,9	1	16,7	18	85,7	10	41,7
≥10	7	24,1	5	83,3	3	14,3	14	58,3
Total	29	100,0	6	100,0	21	100,0	24	100,0
χ^2	7,7319				9,2444			
p≥	0,0054				0,0024			

FIGURA 7 - PERCENTAGEM DE 80 PACIENTES CLASSIFICADOS SEGUNDO A QUANTIFICAÇÃO DOS PMN NO LBA EM FUNÇÃO DOS GRUPOS COM OU SEM PN E USO DE ANTIBIÓTICOS PRÉVIOS - CEARÁ-1996.

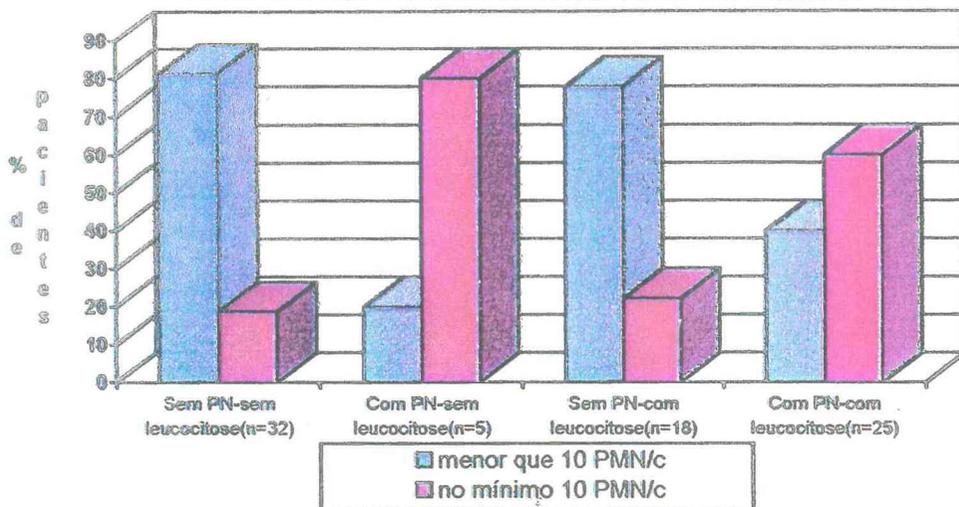


Assim, pela tabela 7 e figura 7, tanto para os pacientes que tomaram antibióticos como para aqueles que não tomaram antibióticos, nota-se que a distribuição dos PMN depende do grupo ao qual o paciente pertence, sendo que, tomando ou não antibióticos prévios, a maior chance do paciente possuir PMN $\geq 10/c$ ocorre nos pacientes do grupo com PN.

Tabela 8 - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo a Quantificação dos PMN no LBA em Função dos Grupos Com ou Sem PN e Leucocitose - Ceará -1996

Grupo	Não				Sim			
	Sem PN		Com PN		Sem PN		Com PN	
	nº de pacientes	%						
MN								
10	26	81,3	1	20,0	14	77,8	10	40,0
>10	6	18,7	4	80,0	4	22,2	15	60,0
Total	32	100,0	5	100,0	18	100,0	25	100,0
χ^2	Fisher				6,0560			
\geq	0,0136				0,0139			

FIGURA 8 - PERCENTAGEM DE 80 PACIENTES CLASSIFICADOS SEGUNDO A QUANTIFICAÇÃO DOS PMN NO LBA EM FUNÇÃO DOS GRUPOS COM OU SEM PN E LEUCOCITOSE - CEARÁ-1996.

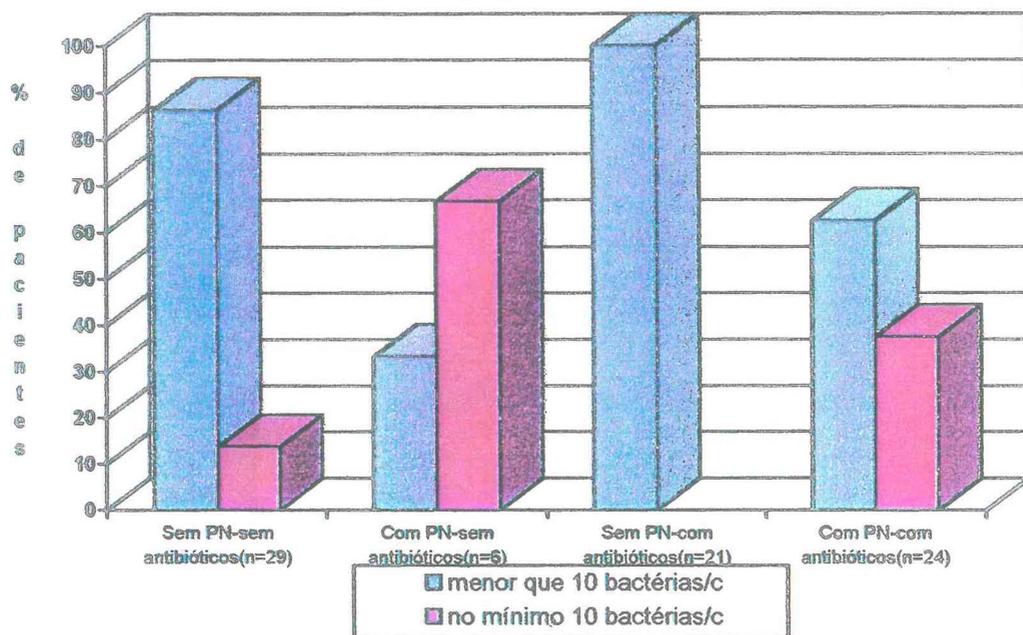


Assim, pela tabela 8 e figura 8, nota-se que independente do fator leucocitose, a maior chance do paciente apresentar $PMN \geq 10/c$ ocorre naqueles pacientes que pertencem ao grupo com PN.

Tabela 9 - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo a Quantificação do N^o de Bactérias no LBA em Função dos Grupos Com ou Sem PN e do uso de Antibióticos Prévios - Ceará -1996

Antibiótico	Não				Sim			
	Sem PN		Com PN		Sem PN		Com PN	
Grupo	n ^o de pacientes	%						
<10	25	86,2	2	33,3	21	100,0	15	62,5
≥10	4	13,8	4	66,7	---	---	9	37,5
Total	29	100,0	6	100,0	21	100,0	24	100,0
χ^2	Fisher				Fisher			
p≥	0,0161				0,0018			

FIGURA 9 - PERCENTAGEM DE 80 PACIENTES CLASSIFICADOS SEGUNDO A QUANTIFICAÇÃO DO NÚMERO DE BACTÉRIAS NO LBA EM FUNÇÃO DOS GRUPOS COM OU SEM PN E USO DE ANTIBIÓTICOS PRÉVIOS - CEARÁ-1996.

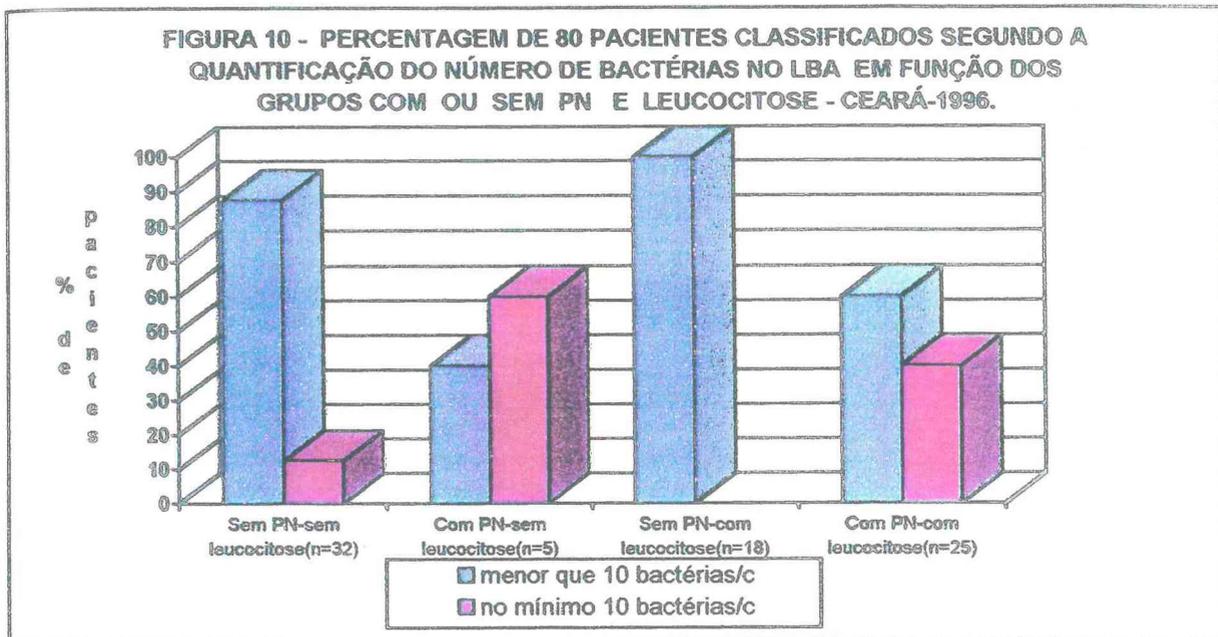


Pela tabela 9 e figura 9, observamos que nos pacientes que não fizeram uso prévio de antibióticos, o número de bactérias $\geq 10/c$ foi mais representativo nos pacientes com PN, enquanto que, para os pacientes que fizeram uso de antibióticos prévios, observa-se uma influência dos mesmos no número de bactérias, principalmente no grupo com PN, onde apenas 37,5% apresentavam número de bactéria $\geq 10/c$, enquanto no grupo com PN, mas sem uso prévio de antibióticos, este percentual é de 66,7%. Note que no grupo de pacientes sem PN e que tomaram antibiótico não foi observado pacientes cujo número de bactéria é $\geq 10/c$.

Tabela 10 - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo a Quantificação do N^o de Bactérias no LBA em Função dos Grupos Com ou Sem PN e Leucocitose- Ceará-1996

Leucocitose	Não				Sim			
	Sem PN		Com PN		Sem PN		Com PN	
n ^o de bactérias	n ^o de pacientes	%						
<10	28	87,5	2	40,0	18	100,0	15	60,0
≥10	4	12,5	3	60,0	---	---	10	40,0
Total	32	100,0	5	100,0	18	100,0	25	100,0
χ^2	Fisher				Fisher			
p≥	0,0374				0,0024			

FIGURA 10 - PERCENTAGEM DE 80 PACIENTES CLASSIFICADOS SEGUNDO A QUANTIFICAÇÃO DO NÚMERO DE BACTÉRIAS NO LBA EM FUNÇÃO DOS GRUPOS COM OU SEM PN E LEUCOCITOSE - CEARÁ-1996.

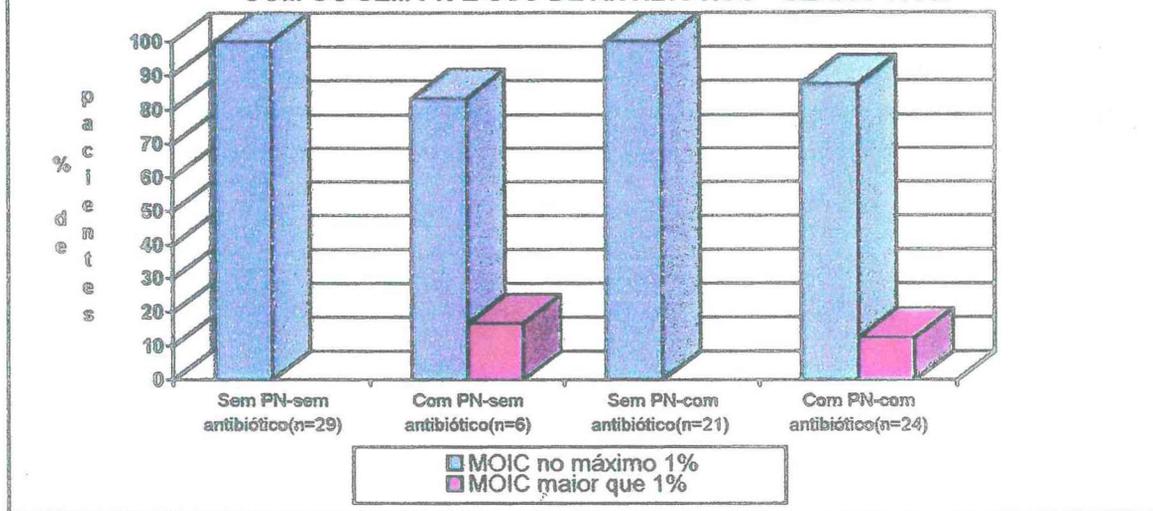


Pela tabela 10 e figura 10, observamos que nos pacientes que não apresentavam leucocitose, o número de bactérias $\geq 10/c$ foi mais representativo no grupo de paciente com PN. Já para os pacientes com leucocitose observa-se uma queda no número de bactérias principalmente no grupo com PN. É interessante observar que no grupo de pacientes sem PN e que apresentaram leucocitose, todos eles tiveram número de bactérias $\leq 10/c$.

Tabela 11 - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo a Quantificação de Microorganismos Intracelulares (M.O.I.C.) no LBA em Função dos Grupos Com ou Sem PN e do uso de Antibióticos Prévios - Ceará -1996

Antibiótico	Não				Sim			
	Sem PN		Com PN		Sem PN		Com PN	
M.O.I.C	nº de pacientes	%	nº de pacientes	%	nº de pacientes	%	nº de pacientes	%
≤1%	29	100,0	5	83,3	21	100,0	21	87,5
>1%	---	---	1	16,7	---	---	3	12,5
Total	29	100,0	6	100,0	21	100,0	24	100,0
χ^2 p≥	Fisher 0,1714				Fisher 0,2364			

FIGURA 11 - PERCENTAGEM DE 80 PACIENTES CLASSIFICADOS SEGUNDO A QUANTIFICAÇÃO DOS M.O.I.C. EM FUNÇÃO DOS GRUPOS COM OU SEM PN E USO DE ANTIBIÓTICO - CEARÁ-1996.

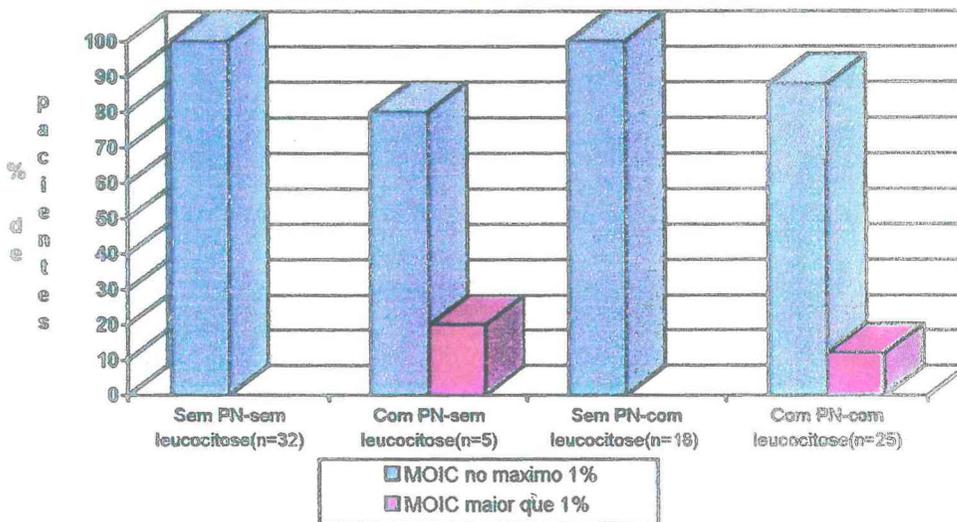


Pela tabela 11 e figura 11, tanto no grupo de pacientes que tomaram antibióticos como nos que não tomaram, nota-se que a distribuição de pacientes segundo o M.O.I.C. ≤ 1% e >1%, de acordo com os dados observados, não depende do grupo ao qual os pacientes pertencem, embora no grupo sem PN não se observou pacientes com M.O.I.C. >1%.

Tabela 12 - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo a Quantificação de M.O.I.C. em Função dos Grupos Com ou Sem PN e Leucocitose - Ceará -1996

Leucocitose	Não				Sim			
	Sem PN		Com PN		Sem PN		Com PN	
Grupo	nº de pacientes	%						
MOIC								
≤1%	32	100,0	4	80,0	18	100,0	22	88,0
>1%	---	---	1	20,0	---	---	3	12,0
Total	32	100,0	5	100,0	18	100,0	25	100,0
χ^2	Fisher				Fisher			
p≥	0,1351				0,2525			

FIGURA 12 - PERCENTAGEM DE 80 PACIENTES CLASSIFICADOS SEGUNDO A QUANTIFICAÇÃO DOS M.O.I.C EM FUNÇÃO DOS GRUPOS COM OU SEM PN E LEUCOCITOSE - CEARÁ-1996.

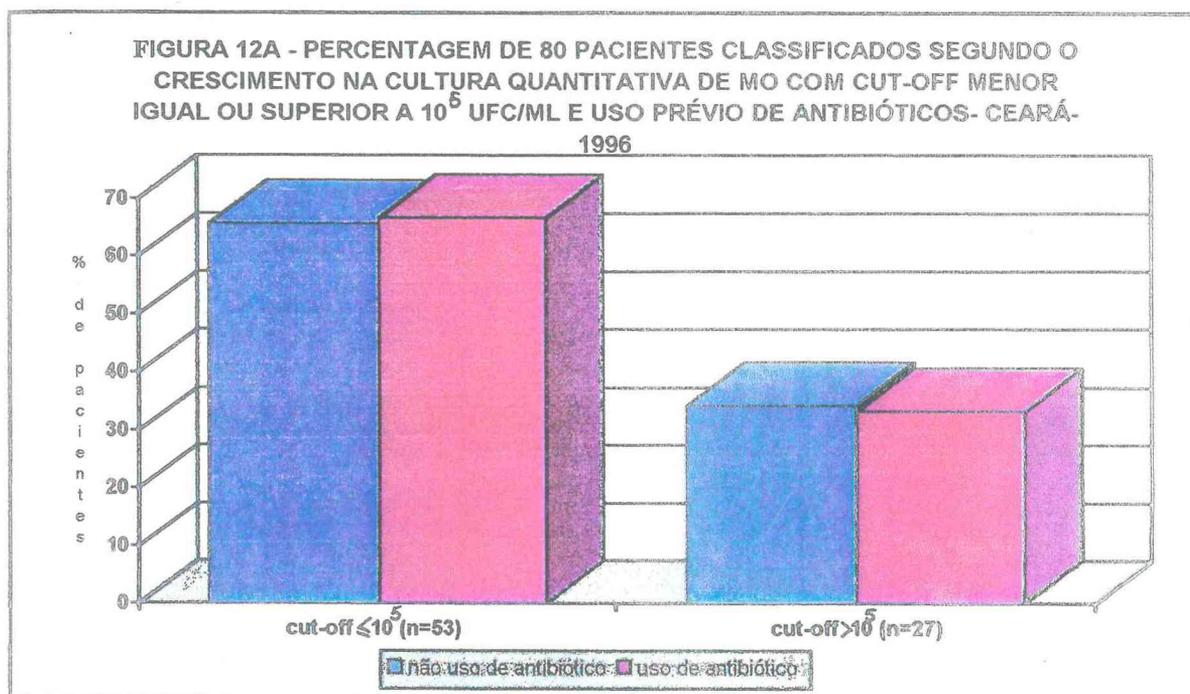


Pela tabela 12 e figura 12, tanto no grupo de pacientes que apresentam leucocitose como no grupo sem leucocitose, nota-se que a distribuição dos pacientes segundo o M.O.I.C.>1% e ≤1%, de acordo com os dados observados, não depende do grupo ao qual o paciente pertence, embora no grupo sem PN não exista informação de pacientes com M.O.I.C.>1%.

Tabela 12A - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo o Crescimento de Microorganismo na Cultura Quantitativa do LBA com Cut-Off inferior igual ou superior a 10^5 UFC/ml em função do uso Prévio de Antibióticos - Ceará - 1996

Cutt-off	Uso Prévio de Antibióticos			
	Não		Sim	
	n ^o de Pacientes	%	n ^o de Pacientes	%
$\leq 10^5$	23	65,7	30	66,7
$> 10^5$	12	34,3	15	33,3
Total	35	100,0	45	100,0

$$\chi^2 = 0,008 ; p = 0,9288$$

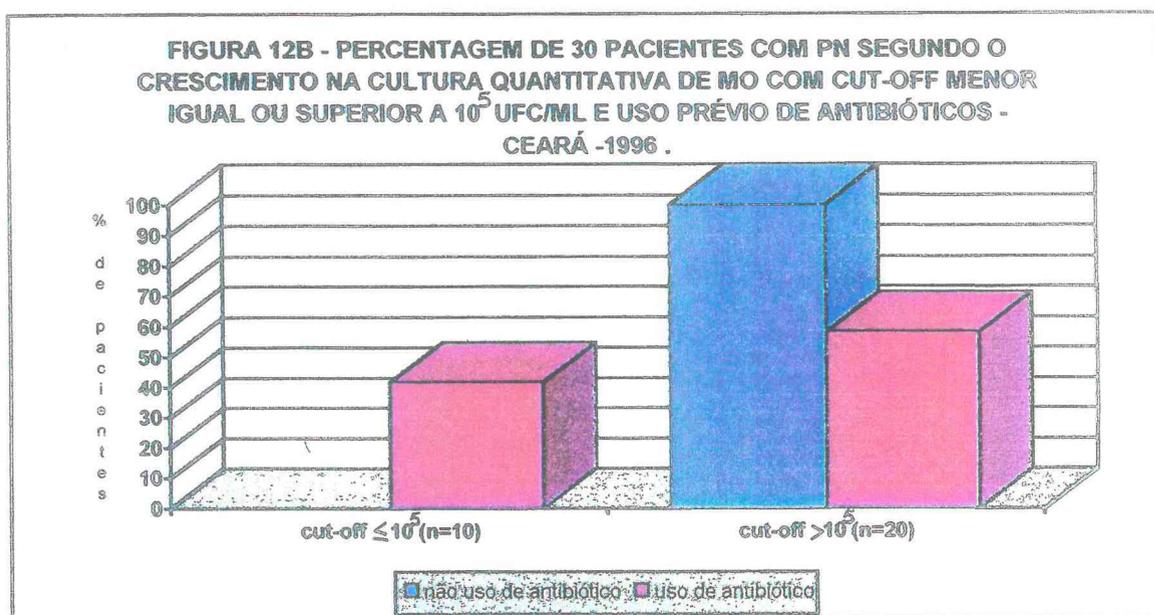


Assim, pela tabela 12A e Figura 12A, não existe associação entre o uso prévio de antibióticos e o crescimento na cultura quantitativa de microorganismos com cut-off menor, igual ou superior a 10^5 UFC/ml.

Tabela 12B - Distribuição dos 30 Pacientes com PN Segundo o Crescimento de Microorganismos na Cultura Quantitativa do LBA com Cut-Off inferior igual ou superior a 10^5 UFC/ml em função do uso Prévio de Antibióticos - Ceará - 1996

Cutt-off	Uso Prévio de Antibióticos			
	Não		Sim	
	nº de Pacientes	%	nº de Pacientes	%
$\leq 10^5$	-	-	10	41,7
$> 10^5$	6	100,0	14	58,3
Total	6	100,0	24	100,0

Fisher, $p=0,0741$



Assim, pela tabela 12B e gráfico 12B, não existe associação entre o uso prévio de antibióticos e o crescimento na cultura quantitativa de microorganismos com cut-off menor igual ou superior a 10^5 UFC/ml.

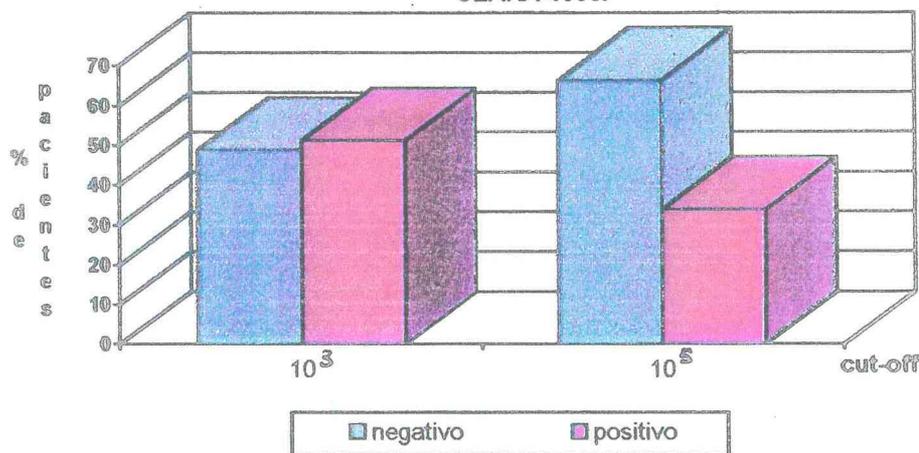
III - AVALIAÇÃO DE 80 PACIENTES CONSIDERANDO OS CUT-OFF DE 10^3 E 10^5 UFC/ML NA CULTURA QUANTITATIVA DE MICROORGANISMOS, RELACIONANDO COM OS GRUPOS COM OU SEM PN E COM O N.º DE SINAIS CLÍNICOS DE PN

Tabela 13 - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo a Avaliação do Crescimento na Cultura Quantitativa de Microorganismos em Função dos Cut-Off 10^3 e 10^5 UFC/ml - Ceará -1996

Resultado(*)	Cut-Off			
	10^3		10^5	
	n.º de pacientes	%	n.º de pacientes	%
Negativo	39	48,8	53	66,2
Positivo	41	51,2	27	33,8
Total	80	100,0	80	100,0

(*) Se o resultado da Cultura Quantitativa apresentar um cut-off inferior então considera-se o mesmo negativo. Se o cut-off for igual ou superior desta maneira considera-se o mesmo positivo.

FIGURA 13 - PERCENTAGEM DE 80 PACIENTES CLASSIFICADOS SEGUNDO A AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO NA CULTURA QUANTITATIVA DE MICROORGANISMOS (M.O.) EM FUNÇÃO DOS CUT-OFF 10^3 E 10^5 UFC/ML - CEARÁ-1996.



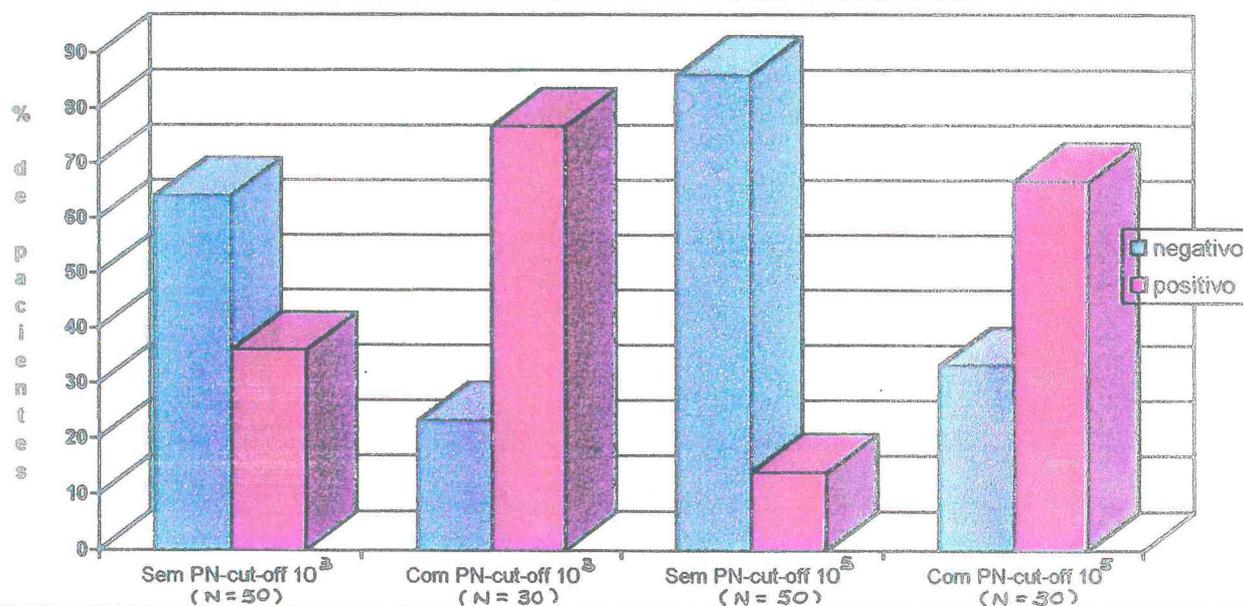
Dos pacientes observados (80), pela tabela e figura 13 temos que: usando o cut-off 10^3 UFC/ml para cultura quantitativa de microorganismos encontramos uma incidência de 51,2% (41) de pacientes com PN enquanto que usando o cut-off 10^5 UFC/ml essa incidência decresce para 33,8% (27).

Avaliando os dois cut-off representativos do crescimento quantitativo de microorganismos como este diagnóstico para se definir se o paciente apresenta ou não PN, tendo como teste padrão a classificação dos pacientes segundo o diagnóstico clínico de PN, temos:

Tabela 14 - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo a Avaliação do Crescimento na Cultura Quantitativa de Microorganismos em Função dos Cut-Off 10^3 UFC/ml e 10^5 UFC/ml e dos Grupos Com ou Sem PN - Ceará -1996

Resultado em Função do Cut-Off	Cut-Off							
	10^3				10^5			
	Sem PN		Com PN		Sem PN		Com PN	
	nº de pacientes	%	nº de pacientes	%	nº de pacientes	%	nº de pacientes	%
Negativo	32	64,0	7	23,3	43	86,0	10	33,3
Positivo	18	36,0	23	76,7	7	14,0	20	66,7
Total	50	100,0	30	100,0	50	100,0	30	100,0
χ^2 \geq	12,4111 >0,0004				23,2602 \geq 0,0000			

FIGURA 14 - PERCENTAGEM DE 80 PACIENTES CLASSIFICADOS SEGUNDO A AVALIAÇÃO NA CULTURA QUANTITATIVA DE M.O. EM FUNÇÃO DOS GRUPOS COM OU SEM PN E CUT-OFF 10^3 E 10^5 UFC/ML - CEARÁ-1996.



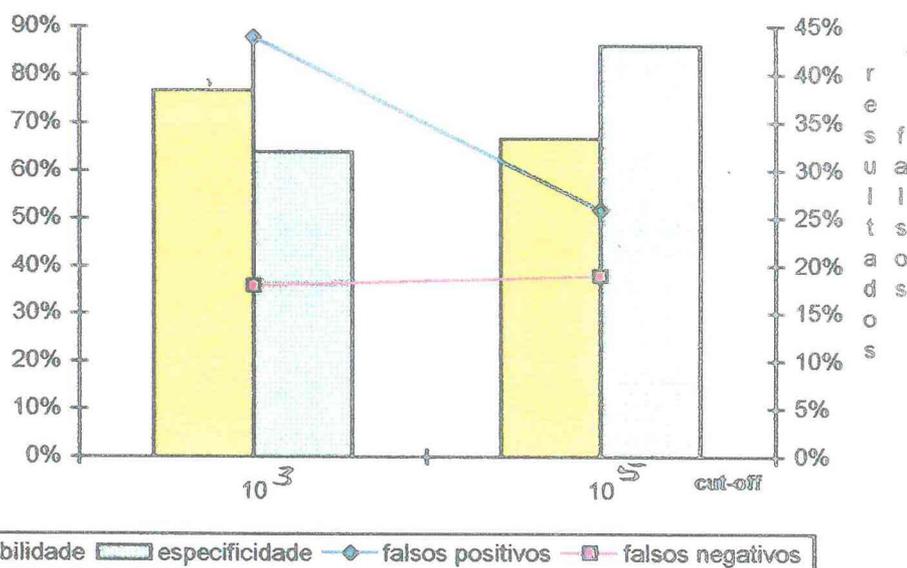
Assim, pela tabela 14 e figura 14, para ambos os cut-off, a maior chance do paciente apresentar um resultado $\geq 10^3$ e $\geq 10^5$ UFC/ml na cultura quantitativa ocorre naqueles pacientes pertencentes ao grupo de PN ($p \geq 0,000$).

Tabela 15 - Análise de avaliação do Crescimento na Cultura Quantitativa de Microorganismos (Teste Diagnóstico) Comparando com o Diagnóstico Clínico de PN (Teste Padrão) Ceará -1996.

Cut-off	Sensibilidade	Especificidade	VP	VP +	FP	VP -	FN
10^3	76,7%	64,0%	68,8%	56,1%	43,9%	82,1%	17,9%
10^5	66,7%	86,0%	78,8%	74,1%	25,9%	81,1%	18,9%

* VP= valor de predição VP+= valor de predição positivo FP= falsos positivos
 VP= valor de predição negativo FN= falsos negativos

FIGURA 15 - ANÁLISE DO TESTE DIAGNÓSTICO USANDO A CULTURA QUANTITATIVA DE M.O. COM CUT-OFF DE 10^3 E 10^5 UFC/ML E CUJO TESTE PADRÃO É DADO EM FUNÇÃO DOS GRUPOS COM OU SEM PN- CEARÁ-1996.



Assim, pela tabela e figura 15, observamos que ao usarmos o resultado da CQ com cut-off $\geq 10^3$ UFC/ml e cut-off $\geq 10^5$ UFC/ml como testes diagnóstico para PN e tendo como teste padrão os critérios clínicos encontramos os seguintes resultados: uma melhor especificidade (86%) para o cut-off $\geq 10^5$ UFC/ml como também um VP maior (78,6%) e o número de FP bem menor (25,9%).

Analisando o número de sinais clínicos como teste diagnóstico para a classificação do paciente como possuindo ou não PN e cujo teste padrão de classificação dos pacientes é dada em função do cut-off inferior, igual ou superior a 10^3 UFC/ml na cultura quantitativa de microorganismos, temos:

Tabela 16 - Distribuição dos Pacientes Segundo o N^o de Sinais Clínicos de PN em Função da Avaliação do Crescimento na Cultura Quantitativa de Microorganismos (MO) para o Cut-off Inferior, Igual ou Superior a 10^3 UFC/ml - Ceará - 1996

N ^o de Sinais Clínicos	Cut-Off			
	< 10^3		$\geq 10^3$	
	n ^o de pacientes	%	n ^o de pacientes	%
No máximo dois	22	56,4	15	36,6
No mínimo três	17	43,6	26	63,4
Total	39	100,0	41	100,0

$$\chi^2 = 3,1600; p \geq 0,0755$$

FIGURA 16 - PERCENTAGEM DE 80 PACIENTES CLASSIFICADOS SEGUNDO O NÚMERO DE SINAIS CLÍNICOS POSITIVOS DE PN EM FUNÇÃO DA AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO NA CULTURA QUANTITATIVA DE M.O. PARA O CUT-OFF INFERIOR IGUAL OU SUPERIOR A 10^3 UFC/ML- CEARÁ-1996.

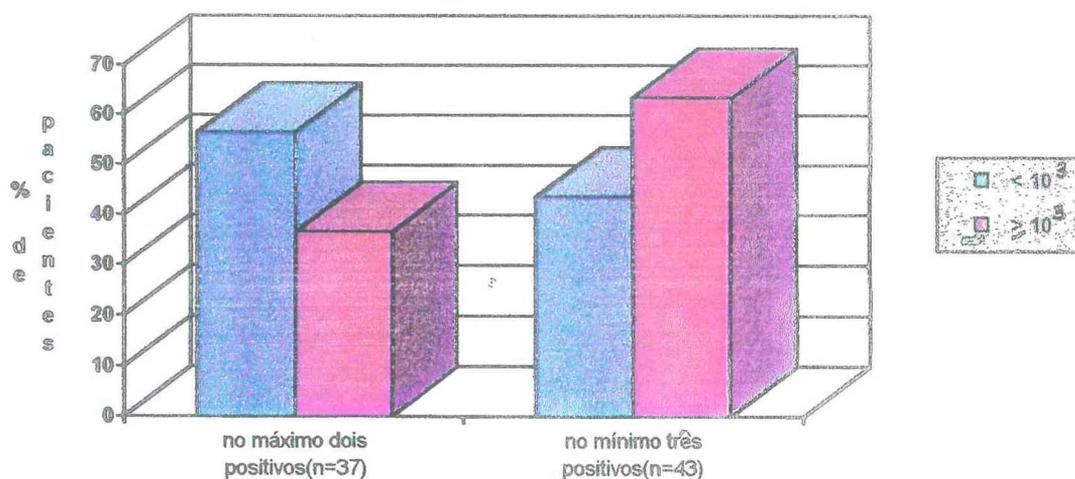
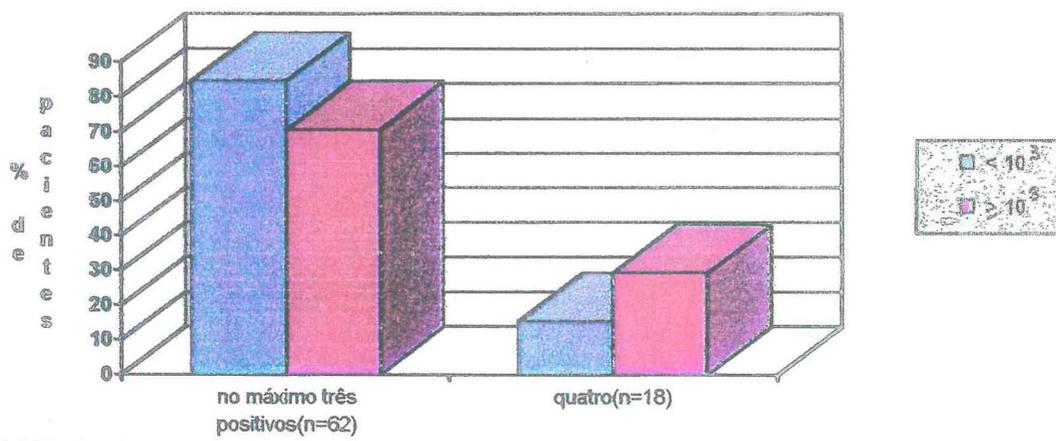


Tabela 17 - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo o N^o de Sinais Clínicos de PN em Função da Avaliação do Crescimento na Cultura Quantitativa de Microorganismos (MO) para o Cut-off Inferior, Igual ou Superior a 10³ UFC/ml - Ceará-1996.

N ^o de Sinais Clínicos	Cut-Off			
	<10 ³		≥10 ³	
	n ^o de pacientes	%	n ^o de pacientes	%
No máximo três	33	84,6	29	70,7
Quatro	6	15,4	12	29,3
Total	39	100,0	41	100,0

$$\chi^2 = 2,2094; p \geq 0,1372$$

FIGURA 17 - PERCENTAGEM DE 80 PACIENTES CLASSIFICADOS SEGUNDO O NÚMERO DE SINAIS CLÍNICOS POSITIVOS DE PN EM FUNÇÃO DA AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO NA CULTURA QUANTITATIVA DE M.O PARA O CUT-OFF INFERIOR IGUAL OU SUPERIOR A 10³ UFC/ML - CEARÁ-1996.



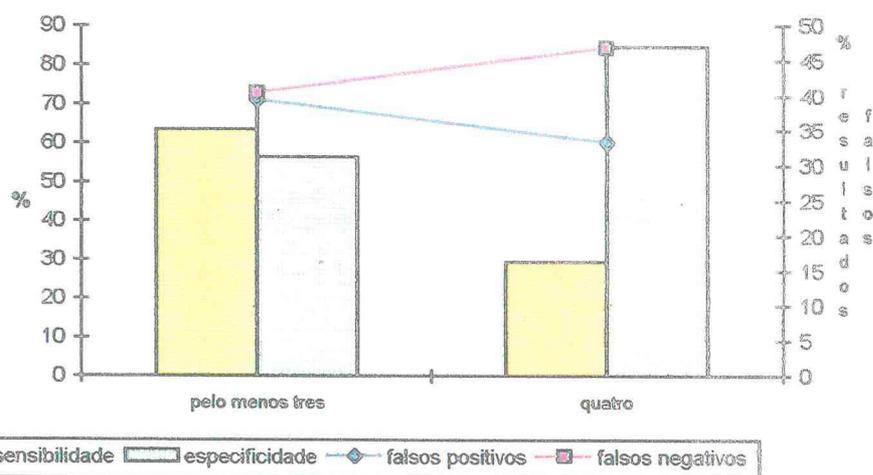
Assim, pelas tabela e figura16 observamos que o menor número de sinais clínicos positivos ocorreu no grupo com crescimento na cultura quantitativa de microorganismos com cut-off $\leq 10^3$ UFC/ml. Já pela tabela e figura 17, notamos que se o paciente apresentar no mínimo 3 ou 4 sinais clínicos não depende do crescimento na cultura quantitativa de microorganismos com ponto de cut-off inferior, igual ou superior a 10³UFC/ml. Mesmo assim, na utilização como teste de avaliação da PN temos:

Tabela 18 - Análise do N^o de Sinais Clínicos de PN (Teste Diagnóstico) tendo como Teste Padrão a Avaliação do Crescimento na Cultura Quantitativa de Microorganismos com Cut-off Inferior, Igual ou Superior a 10³UFC/ml.

N ^o de Sinais Clínicos	Sensibilidade	Especificidade	VP	VP ⁺	FP	VP ⁻	FN
Pelo menos três	63,4%	56,4%	60,0%	60,5%	39,5%	59,5%	40,5%
Quatro	29,4%	84,6%	55,7%	66,7%	33,3%	53,2%	46,8%

- VP= valor de predição VP+= valor de predição positivo FP= falsos positivos VP- = valor de predição negativo FN= falsos negativos

FIGURA 18 - AVALIAÇÃO DO TESTE PARA DIAGNÓSTICO DE PN SEGUNDO O NÚMERO DE SINAIS CLÍNICOS CUJO TESTE PADRÃO É O CUT-OFF INFERIOR IGUAL OU SUPERIOR A 10³UFC/ML - CEARÁ-1996.



Assim pela tabela e figura 18, nota-se que ao relacionarmos de forma acumulativa o número de sinais clínicos de PN com o cut-off inferior, igual ou superior a 10³UFC/ml, encontramos uma boa especificidade quando de quatro sinais clínicos que é de 84,6% mas uma sensibilidade de apenas 29,4%. Já usando como teste diagnóstico pelo menos três sinais clínico de PN melhoramos a sensibilidade para 63,4%, mas provocando uma queda na especificidade para 56,4%.

Avaliando o número de sinais clínicos de PN (teste diagnóstico) para se definir se o paciente apresenta ou não PN, tendo como teste padrão a classificação dos mesmos em função do cut-off inferior, igual ou superior a 10^5 UFC/ml, temos:

Tabela 19 - Distribuição dos Pacientes Segundo o N^o de Sinais Clínicos de PN em Função da Avaliação do Crescimento na Cultura Quantitativa de Microorganismos(MO) para o Cut-off Inferior, Igual ou Superior a 10^5 UFC/ML.

N ^o de Sinais Clínicos	Cut-Off			
	< 10^5		≥ 10^5	
	n ^o de pacientes	%	n ^o de pacientes	%
No máximo dois	31	58,5	6	22,2
No mínimo três	22	41,5	21	77,8
Total	53	100,0	27	100,0

$$\chi^2 = 9,4649; p \geq 0,0021$$

FIGURA 19 - PERCENTAGEM DE 80 PACIENTES CLASSIFICADOS SEGUNDO O NÚMERO DE SINAIS CLÍNICOS POSITIVOS DE PN EM FUNÇÃO DA AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO NA CULTURA QUANTITATIVA DE M.O. PARA O CUT-OFF INFERIOR IGUAL OU SUPERIOR A 10^5 UFC/ML - CEARÁ-1996.

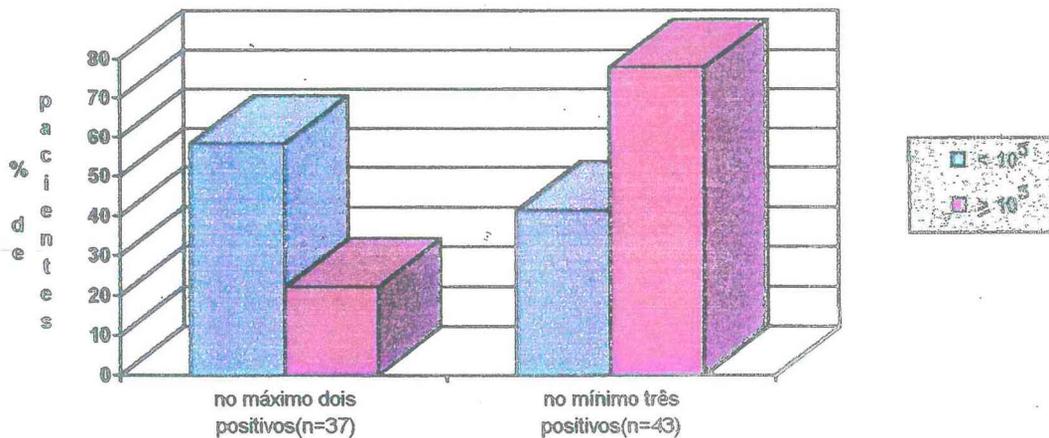
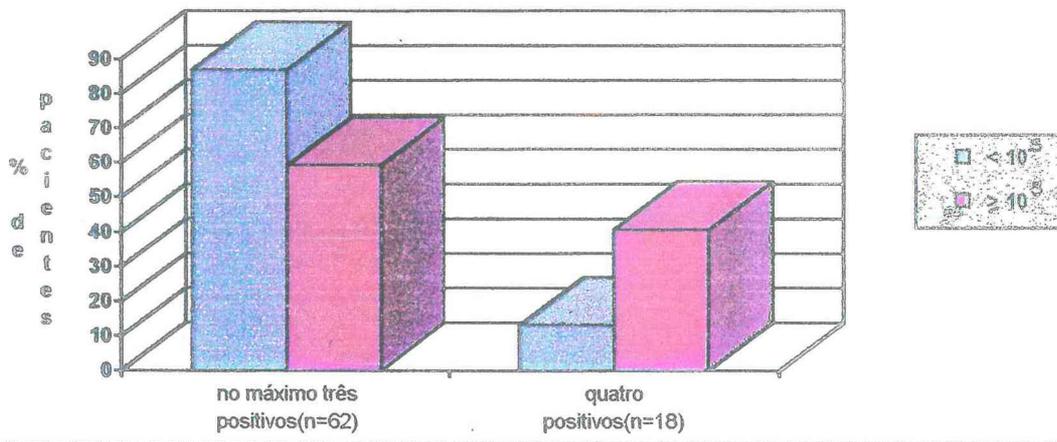


Tabela 20 - Distribuição dos Pacientes Segundo o N^o de Sinais Clínicos de PN em Função da Avaliação do Crescimento na Cultura Quantitativa de Microorganismos(MO) para o Cut-off Inferior, Igual ou Superior a 10⁵UFC/ML.

N ^o de Sinais Clínicos	Cut-Off			
	<10 ⁵		≥10 ⁵	
	n ^o de pacientes	%	n ^o de pacientes	%
No máximo três	46	86,8	16	59,3
Quatro	7	13,2	11	40,7
Total	53	100,0	27	100,0

$$\chi^2 = 7,7764; p \geq 0,0053$$

FIGURA 20 - PERCENTAGEM DE 80 PACIENTES CLASSIFICADOS SEGUNDO O NÚMERO DE SINAIS CLÍNICOS POSITIVOS DE PN EM FUNÇÃO DA AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO NA CULTURA QUANTITATIVA DE M.O. PARA O CUT-OFF INFERIOR IGUAL OU SUPERIOR A 10⁵ UFC/ML- CEARÁ-1996.



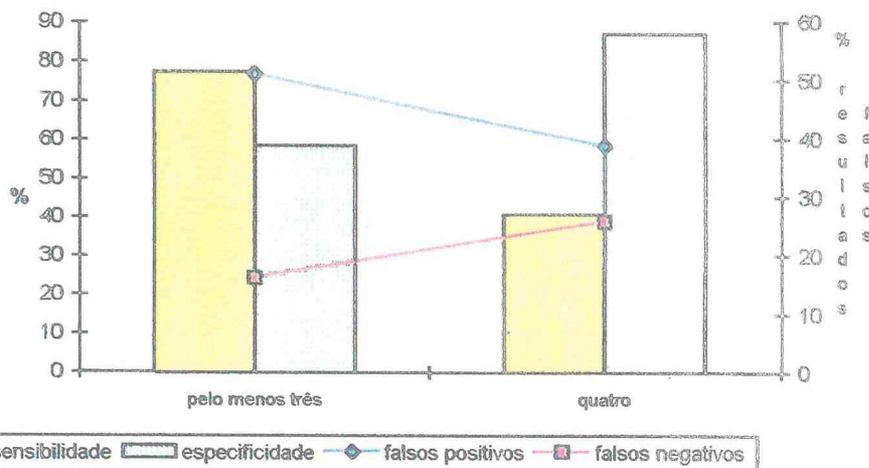
Assim, pelas tabelas e figuras 19 e 20, observamos que o menor número de sinais clínicos positivos eram encontrados nos pacientes com crescimento na cultura quantitativa de microorganismos com cut-off $\leq 10^5$ UFC/ml, enquanto aqueles com cut-off $\geq 10^5$ UFC/ml apresentam com maior frequência um número de sinais clínicos maior ou igual a 3 sinais clínicos.

Tabela 21 - Análise do Número de Sinais Clínicos de PN (Teste Diagnóstico) tendo como Teste Padrão o Crescimento na Cultura Quantitativa de Microorganismos com Cut-off Inferior, Igual ou Superior a 10^5 UFC/ML.

Nº de Sinais Clínicos	Sensibilidade	Especificidade	VP	VP ⁺	FP	VP ⁻	FN
No mínimo três	77,3%	58,5%	65,0%	48,8%	51,2%	83,8%	16,2%
Quatro	40,7%	86,8%	71,3%	61,1%	38,9%	74,2%	25,8%

* VP= valor de predição VP+= valor de predição positivo FP= falsos positivos VP- = valor de predição negativo FN= falsos negativos

FIGURA 21 - AVALIAÇÃO DO TESTE PARA DIAGNÓSTICO DE PN SEGUNDO O NÚMERO DE SINAIS CLÍNICOS CUJO TESTE PADRÃO É O CUT-OFF INFERIOR IGUAL OU SUPERIOR A 10^5 UFC/ML - CEARÁ-1996.



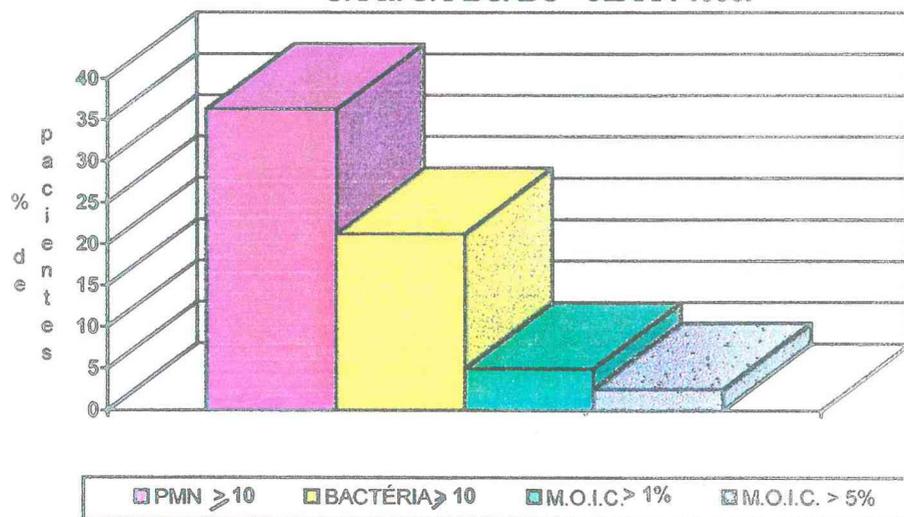
Assim pela tabela e figura 21, observa-se que usando 3 ou 4 sinais clínicos de PN de forma acumulativa como teste diagnóstico para PN, tendo como teste padrão o cut-off inferior, igual ou superior a 10^5 UFC/ml encontramos respectivamente uma sensibilidade de 40,7% e 77,3%, uma especificidade de 58,5% e 86,8%, com um valor de predição de 65% e 71,3%, respectivamente.

IV - AVALIAÇÃO DE 80 PACIENTES CONSIDERANDO OS PARÂMETROS PREDETERMINADOS DO GRAM GRADUADO RELACIONADO COM OS GRUPOS COM OU SEM PMN

Tabela 22 - Distribuição dos 80 Pacientes em Função da Quantificação de M.O.I.C, Bactérias e PMN no Gram Graduado- Ceará - 1996

Gram detalhado	Presente		Ausente		Total	
	nº de pacientes	%	nº de pacientes	%	nº de pacientes	%
PMN(≥ 10)	29	36,3	51	63,8	80	100,0
Bactéria(≥ 10)	17	21,2	63	78,8	80	100,0
M.O.I.C.($>1\%$)	4	5,0	76	95,0	80	100,0
M.O.I.C.($>5\%$)	2	2,5	78	97,5	80	100,0

FIGURA 22 - PERCENTAGEM DE 80 PACIENTES CLASSIFICADOS SEGUNDO A PRESENÇA DE PARÂMETROS PREDETERMINADOS DO GRAM GRADUADO - CEARÁ-1996.



Assim, nos pacientes observados, o maior percentual de parâmetros presente no Gram graduado ocorreu para os PMN (≥ 10) com 36,3% dos pacientes e o menor percentual ocorreu para os Microorganismos Intracelulares ($>5\%$) com 2,5% dos pacientes.

Usando respectivamente cada um dos parâmetros predeterminados do Gram graduado como teste diagnóstico para a classificação do paciente como possuindo ou não PN e cujo teste padrão da classificação é dado em função do diagnóstico clínico de PN, temos:

Tabela 23 - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo a Quantificação dos PMN no Gram Graduado em Função dos Grupos Com ou Sem PN - Ceará -1996.

PMN	Grupo			
	Sem PN		Com PN	
	nº de pacientes	%	nº de pacientes	%
<10	40	80,0	11	36,7
≥10	10	20,0	19	63,3
Total	50	100,0	30	100,0

$$\chi^2=15,2355; p\geq 0,0001$$

FIGURA 23 - PERCENTAGEM DE 80 PACIENTES SEGUNDO A QUANTIFICAÇÃO DOS PMN NO GRAM GRADUADO EM FUNÇÃO DOS GRUPOS COM OU SEM PN - CEARÁ-1996.

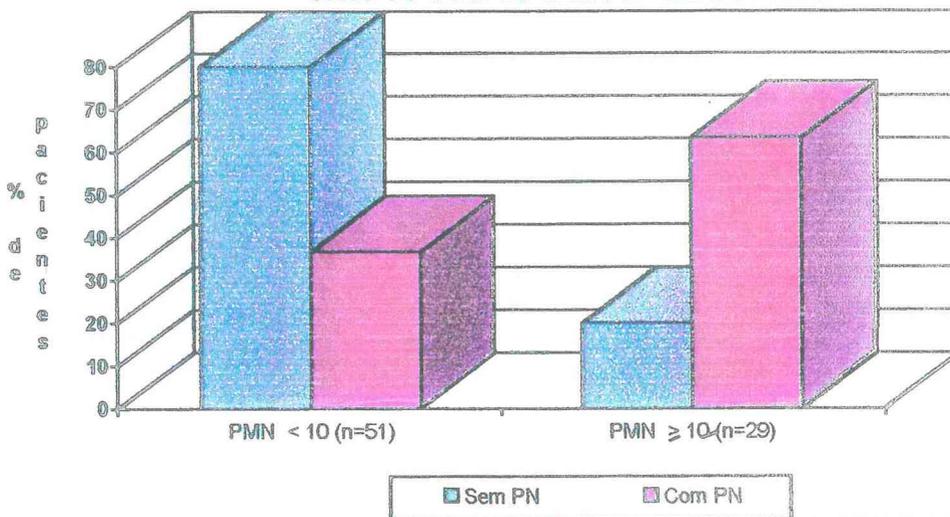


Tabela 24 - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo a Quantificação do N^o de Bactérias no Gram Graduado em Função dos Grupos Com ou Sem PN - Ceará - 1996

n ^o de Bactérias	Grupo			
	Sem PN		Com PN	
	n ^o de pacientes	%	n ^o de pacientes	%
<10	46	92,0	17	56,7
≥10	4	8,0	13	43,3
Total	50	100,0	30	100,0

$\chi^2=14,000$; $p \geq 0,0002$

FIGURA 24 - PERCENTAGEM DE 80 PACIENTES SEGUNDO A QUANTIFICAÇÃO DO NÚMERO DE BACTÉRIAS NO GRAM GRADUADO EM FUNÇÃO DOS GRUPOS COM OU SEM PN - CEARÁ-1996.

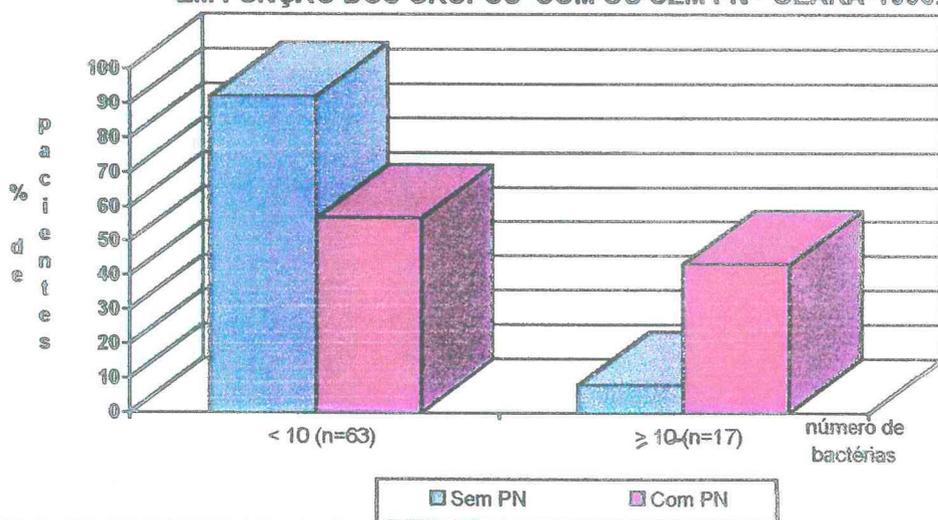
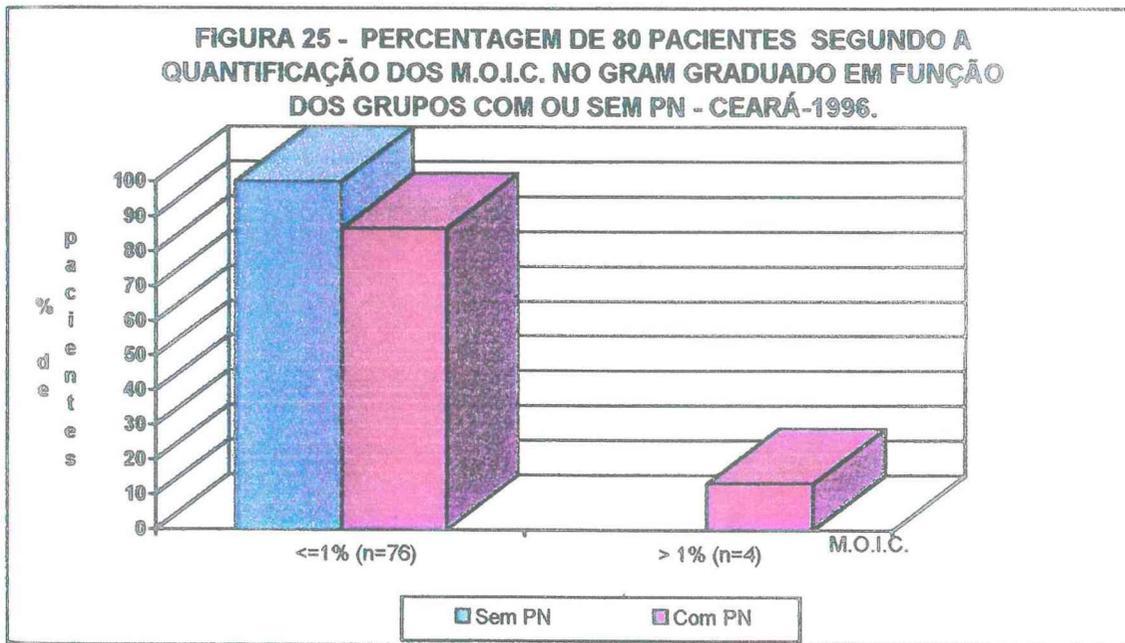


Tabela 25 - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo a Quantificação dos M.O.I.C no Gram Graduado em Função dos Grupos Com ou Sem PN- Ceará - 1996

M.O.I.C	Grupo			
	Sem PN		Com PN	
	nº de pacientes	%	nº de pacientes	%
≤1%	50	100,0	26	86,7
>1%	-	-	4	13,3
Total	50	100,0	30	100,0

$$\chi^2=7,0180; p\geq 0,0008$$

FIGURA 25 - PERCENTAGEM DE 80 PACIENTES SEGUNDO A QUANTIFICAÇÃO DOS M.O.I.C. NO GRAM GRADUADO EM FUNÇÃO DOS GRUPOS COM OU SEM PN - CEARÁ-1996.

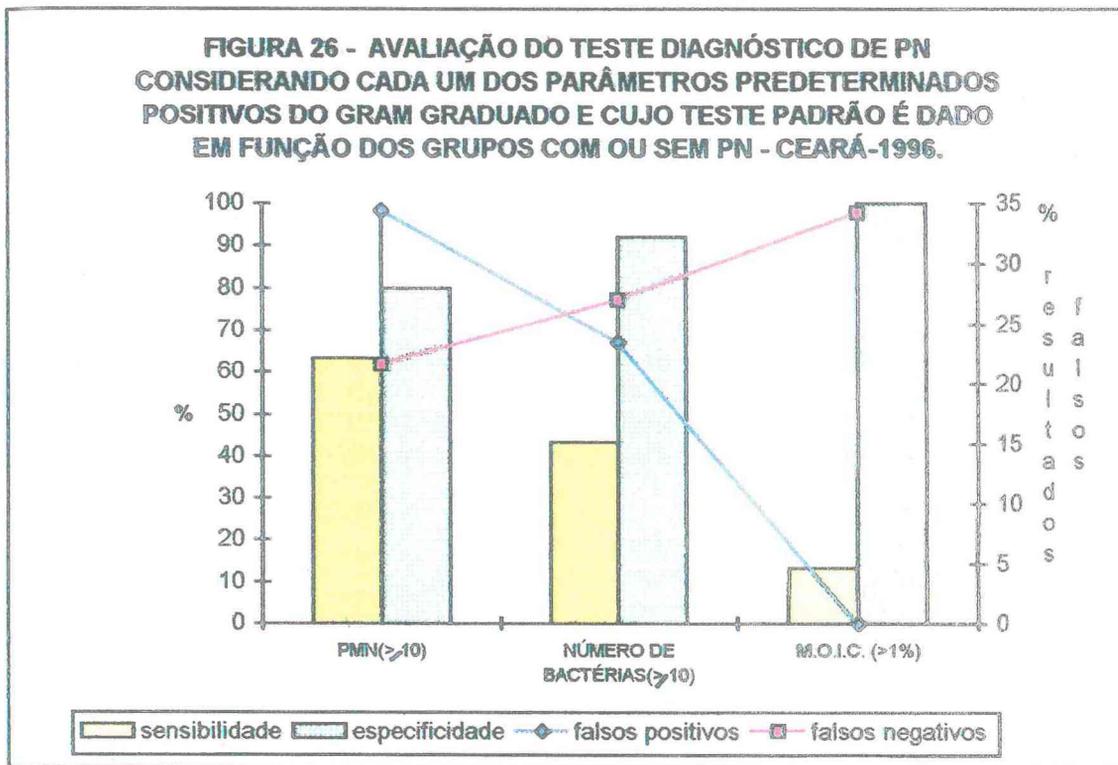


Assim, pelas tabelas e figuras 23, 24 e 25 observa-se, respectivamente, que a maior chance do paciente apresentar PMN $\geq 10/c$, Bactérias $\geq 10/c$ e M.O.I.C. $> 1\%$ ocorre naqueles pacientes pertencentes ao grupo com PN. Portanto, usando-os como teste diagnóstico para a classificação da presença ou não de PN, temos:

Tabela 26 - Avaliação dos Parâmetros Predeterminados do Gram graduado (Teste Diagnóstico) tendo como Teste Padrão o diagnóstico clínico de PN - Ceará- 1996

Gram graduado	Sensibilidade	Especificidade	VP	VP +	FP	VP-	FN
PMN (≥ 10)	63,3%	80,08%	73,8%	65,6%	34,4%	78,4%	21,6%
nº de bactérias $\geq 10/c$	43,3%	92,0%	73,8%	76,5%	23,5%	73,0%	27,0%
M.O.I.C. ($> 1\%$)	13,3%	100,0%	67,5%	100,0%	0,0%	65,8%	34,2%

* VP= valor de predição VP+= valor de predição positivo FP= falsos positivos VP- = valor de predição negativo FN= falsos negativos



Assim, pela tabela e figura 26, nota-se que usando os parâmetros predeterminados do Gram graduado, como teste diagnóstico, e tendo como teste padrão os critérios clínicos de PN, observamos que: PMN $\geq 10/c$ é o parâmetro que apresenta melhor sensibilidade (63,3%) com uma boa especificidade (80,8%), já os M.O.I.C. têm especificidade de 100% mas uma sensibilidade de apenas 13,3%. Considerando o número de bactéria $\geq 10/c$ encontramos percentuais comparáveis com os dos PMN, apresentando modificações consideráveis em relação a sensibilidade que foi de 43,3% e especificidade que foi 92%.

V - AVALIAÇÃO DE 80 PACIENTES CONSIDERANDO OS PARÂMETROS PREDETERMINADOS DO GRAM GRADUADO RELACIONADOS COM O CRESCIMENTO NA CULTURA QUANTITATIVA DE MICROORGANISMOS COM CUT-OFF 10^3 E 10^5 UFC/ML

Usando, respectivamente, os parâmetros predeterminados do Gram graduado como teste diagnóstico para a classificação do paciente como possuindo ou não PN e cujo teste padrão da classificação é dada em função do Cut-off adotado, temos:

Tabela 27 - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo a Quantificação dos PMN em Função do Crescimento na Cultura Quantitativa de Microorganismo (M.O) de Acordo com o Cut-off Inferior, Igual ou Superior a 10^3 UFC/ML - Ceará - 1996

PMN	Cut-off			
	$<10^3$		$\geq 10^3$	
	nº de pacientes	%	nº de pacientes	%
<10	33	84,6	18	43,9
≥ 10	6	15,4	23	56,1
Total	39	100,0	41	100,0

$$\chi^2 = 14,3362; p \geq 0,0002$$

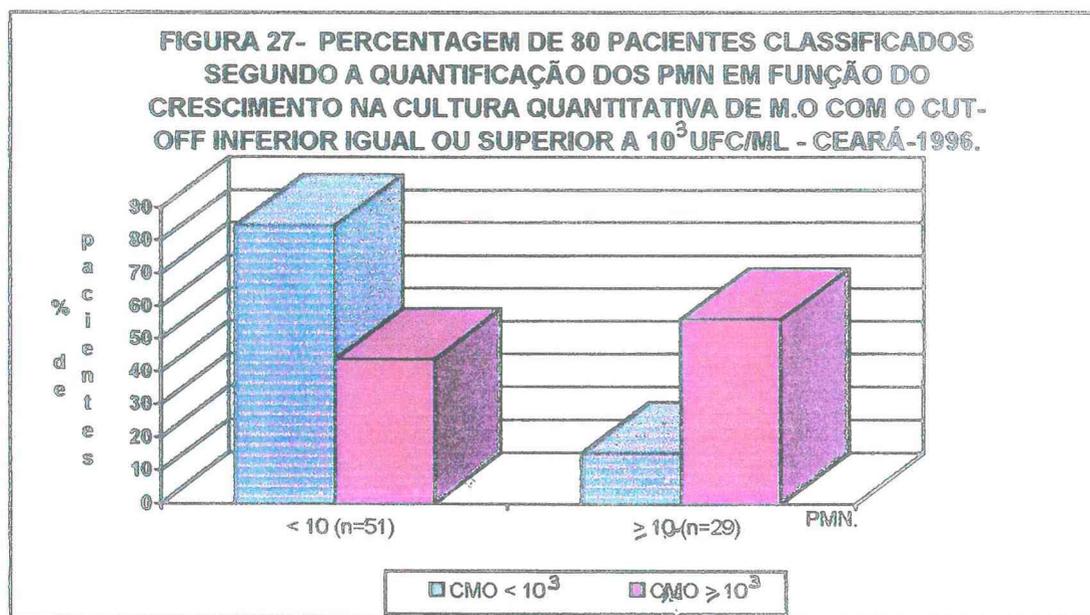


Tabela 28 - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo a Quantificação do N^o de Bactérias no Gram graduado em Função do Crescimento na Cultura Quantitativa de Microorganismos (C.M.O) de Acordo com o Cut-off Inferior, Igual ou Superior á 10³UFC/ML - Ceará - 1996

N ^o de Bactérias	Cut-off			
	<10 ³		≥10 ³	
	n ^o de pacientes	%	n ^o de pacientes	%
<10	39	100,0	24	58,5
≥10	-	-	17	41,5
Total	39	100,0	41	100,0

$$\chi^2=20,5343; p\geq 0,0000$$

FIGURA 28 - PERCENTAGEM DE 80 PACIENTES CLASSIFICADOS SEGUNDO A QUANTIFICAÇÃO DO NÚMERO DE BACTÉRIAS NO GRAM GRADUADO EM FUNÇÃO DO CRESCIMENTO NA CULTURA QUANTITATIVA DE M.O. COM O CUT-OFF INFERIOR IGUAL OU SUPERIOR A 10³UFC/ML - CEARÁ-1996.

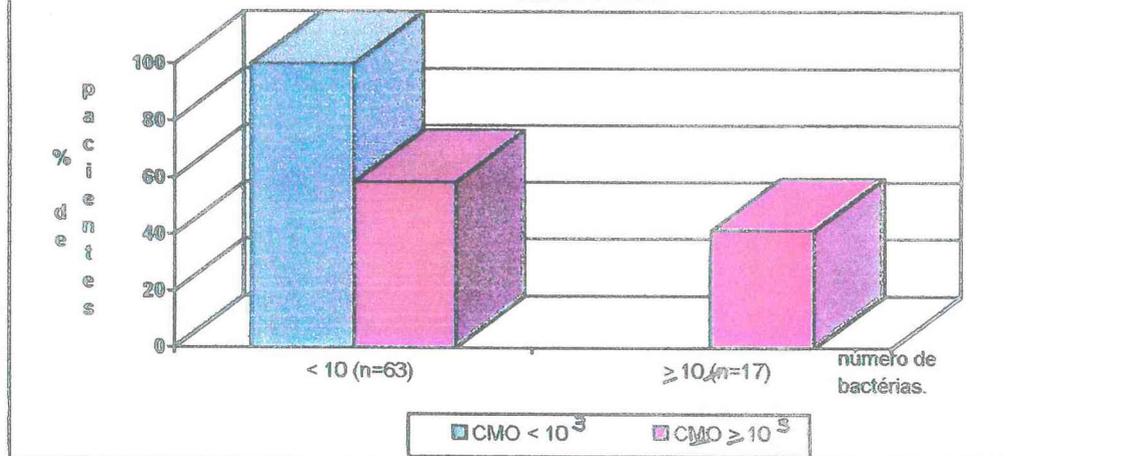
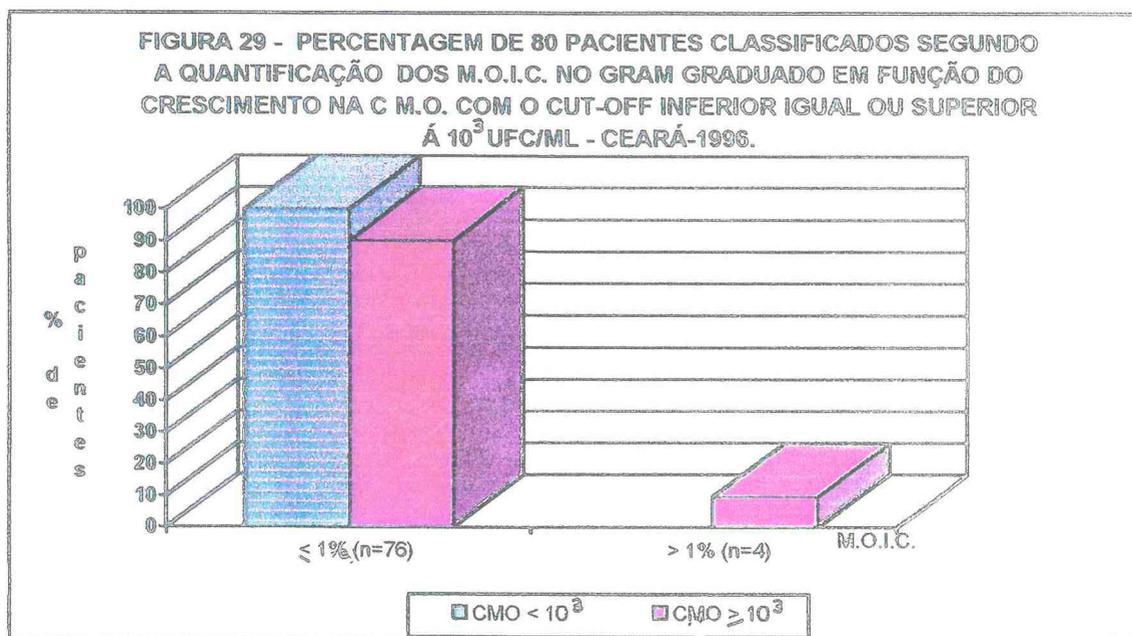


Tabela 29 - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo a Quantificação do N^o de Microorganismos Intracelulares em Função do Crescimento na Cultura Quantitativa de Microorganismo (C.M.O) de Acordo com o Cut-off Inferior, Igual ou Superior a 10³UFC/ML - Ceará - 1996

M.O.I.C	Cut-off			
	<10 ³		≥10 ³	
	n ^o de pacientes	%	n ^o de pacientes	%
≤1%	39	100,0	37	90,2
>1%	-	-	4	9,8
Total	39	100,0	41	100,0

Fisher; p≥0,11604



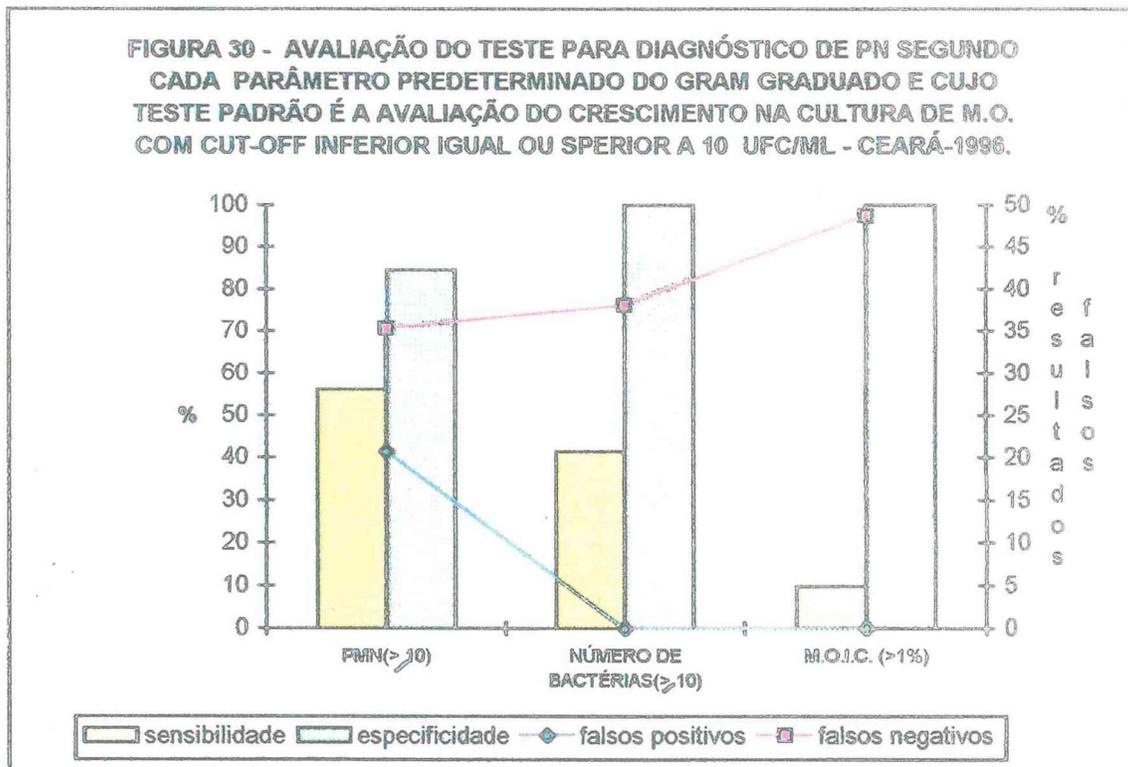
Assim, pelas tabelas e figura 27, 28 e 29 temos, respectivamente, que a distribuição dos pacientes em relação aos níveis de PMN e n^o de bactérias exibe uma correlação com o resultado do Crescimento na Cultura Quantitativa de Microorganismo para o cut-off inferior, igual ou superior a 10³ UFC/ml. Ou seja, a chance de encontrar um número de bactérias superior a 10/c, número de PMN acima de 10/c, é mais freqüente quando o cut-off é igual ou superior a 10³UFC/ml. Mas, no caso dos Microorganismo Intracelulares, temos que para este cut-off, segundo os dados observados, as distribuições não diferem.

Usando-se o Cut-off $\geq 10^3$ UFC/ml como teste padrão para a avaliação do teste diagnóstico de PN em função respectivamente do PMN (≥ 10); n^o de Bactérias (≥ 10) e n^o de M.O.I.C. ($>1\%$) temos:

Tabela 30 - Análise do Teste Diagnóstico Usando os Parâmetros Predeterminados do Gram graduado e cujo Teste Padrão é dado pela Cultura de Microorganismos com Cut-off Inferior, Igual ou Superior a 10^3 UFC/ML - Ceará - 1996

Gram graduado	Sensibilidade	Especificidade	VP	VP ⁺	FP	VP ⁻	FN
PMN (≥ 10)	56,1%	84,6%	70,0%	79,3%	20,7%	64,7%	35,3%
n ^o de bactérias(≥ 10)	41,5%	100,0%	70,0%	100,0%	0,0%	61,9%	38,1%
M.O.I.C.($>1\%$)	9,8%	100,0%	53,8%	100,0%	0,0%	51,3%	48,7%

*VP= valor de predição VP+= valor de predição positivo FP= falsos positivos
VP- = predição negativo FN= falsos negativos



Assim pela tabela e figura 30, observamos que ao usarmos os parâmetros predeterminados positivos no Gram graduado como teste diagnóstico encontramos uma excelente especificidade variando de 84% a 100%, para este teste em relação a CQ com cut-off inferior, igual ou superior a 10^3 UFC/ml.

Tabela 31 - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo a Quantificação dos PMN no LBA em Função do Crescimento na Cultura Quantitativa do Microorganismo (C.M.O) de Acordo com o Cut-off Inferior, Igual ou Superior a 10^5 UFC/ml - Ceará -1996

PMN	Cut-off			
	$<10^5$		$\geq 10^5$	
	nº de pacientes	%	nº de pacientes	%
<10	44	83,0	7	25,9
≥ 10	9	17,0	20	74,1
Total	53	100,0	27	100,0

$\chi^2=25,2305$; $p \geq 0,0000$

FIGURA 31 - PERCENTAGEM DE 80 PACIENTES CLASSIFICADOS SEGUNDO A QUANTIFICAÇÃO DOS PMN NO LBA EM FUNÇÃO DO CRESCIMENTO NA CULTURA QUANTITATIVA DE M.O. COM O CUT-OFF INFERIOR IGUAL OU SUPERIOR A 10^5 UFC/ML - CEARÁ-1996.

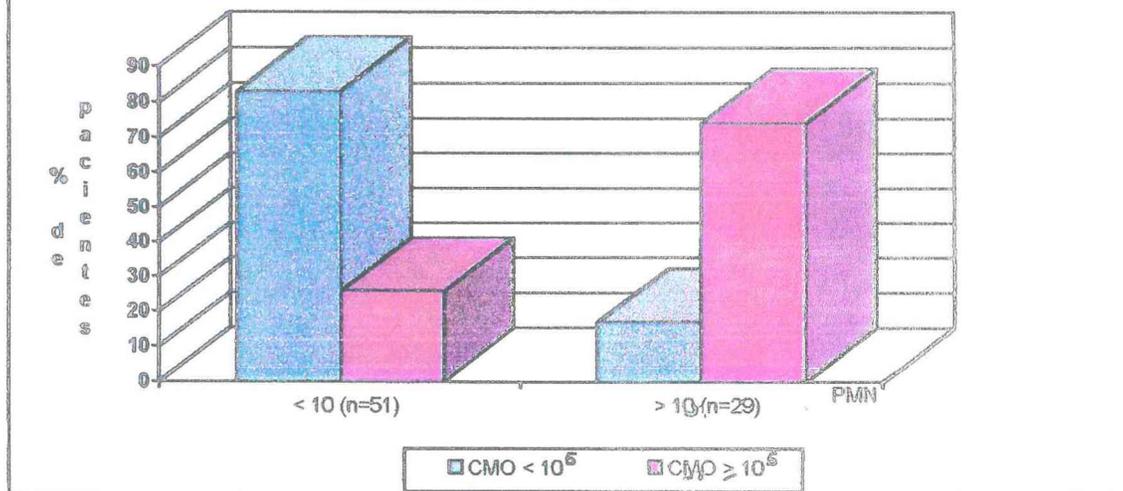


Tabela 32 - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo a Quantificação do N^o de Bactérias no LBA em Função do Crescimento na Cultura Quantitativa de Microorganismos (C.M.O) de Acordo com o Cut-off Inferior, Igual ou Superior a 10⁵UFC/ML - Ceará - 1996

N ^o de Bactérias	Cut-off			
	<10 ⁵		≥10 ⁵	
	n ^o de pacientes	%	n ^o de pacientes	%
<10	51	96,2	12	44,4
≥10	2	3,8	15	55,6
Total	53	100,0	27	100,0

$\chi^2=28,6614$; $p \geq 0,0000$

FIGURA 32 - PERCENTAGEM DE 80 PACIENTES SEGUNDO A QUANTIFICAÇÃO DO NÚMERO DE BACTÉRIAS NO LBA EM FUNÇÃO DO CRESCIMENTO NA CULTURA QUANTITATIVA DE M.O. COM CUT-OFF INFERIOR IGUAL OU SUPERIOR A 10⁵ UFC/ML - CEARÁ- 1996.

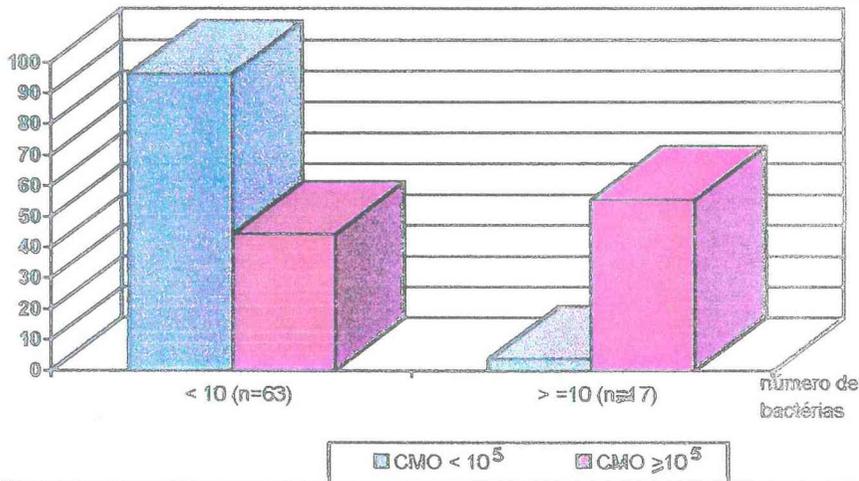
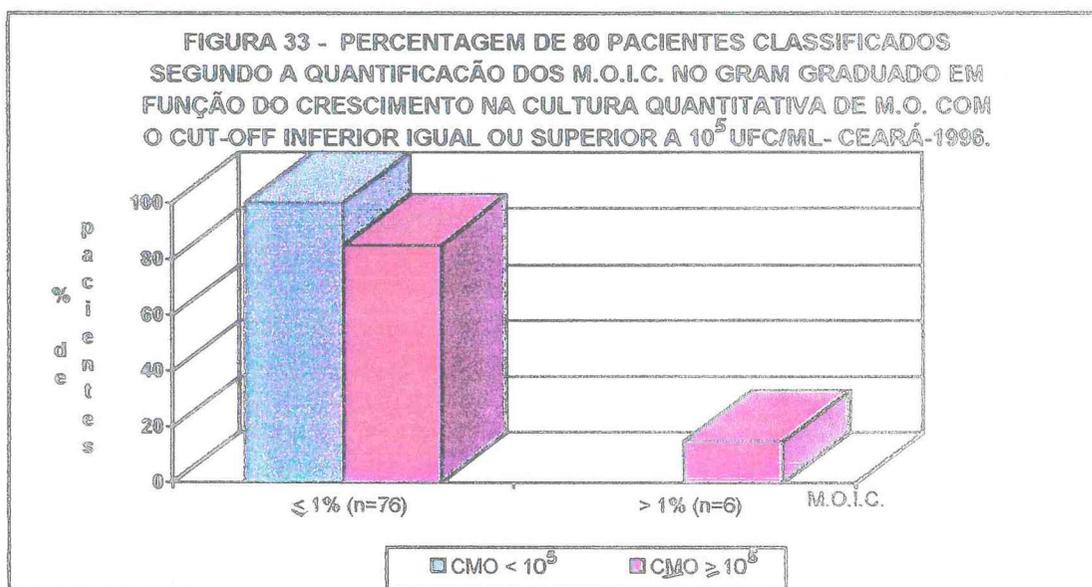


Tabela 33 - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo a Quantificação do N^o de Microorganismos Intracelulares (>1%) em Função do Crescimento na Cultura Quantitativa de Microorganismos (C.M.O) de Acordo como o Cut-off Inferior, Igual ou Superior a 10⁵UFC/ML - Ceará - 1996

M.O.I.C.	Cut-off			
	<10 ⁵		≥10 ⁵	
	n ^o de pacientes	%	n ^o de pacientes	%
≤1%	53	100,0	23	85,2
>1%	-	-	4	14,8
Total	53	100,0	27	100,0

Fisher; $p \geq 0,0111$



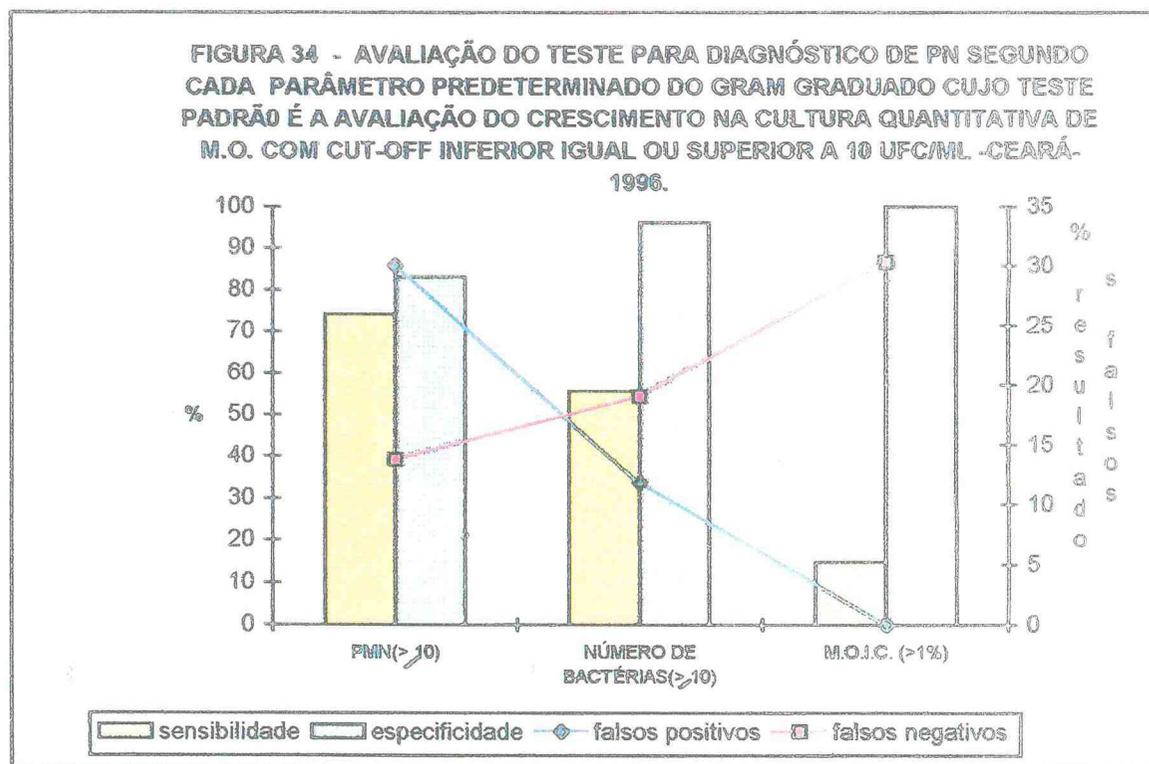
Assim, pelas tabelas e figuras 31, 32 e 33, observamos que a maior chance do paciente apresentar PMN $\geq 10/c$, N^o de bactérias $\geq 10/c$ e M.O.I.C. > 1% ocorre nos pacientes que apresentam crescimento na cultura de microorganismos com cut-off $\geq 10^5$ UFC/ml.

Assim, usando a Cultura de Microorganismos de acordo com o cut-off $\geq 10^5$ UFC/ml como teste padrão para o estudo do teste diagnóstico de PN em função respectivamente do PMN (≥ 10), N^o de bactérias (≥ 10) e M.O.I.C. ($>1\%$) temos:

Tabela 34 - Análise do Teste Diagnóstico Usando os Parâmetros Predeterminados do Gram graduado e cujo Teste Padrão é dado pela Cultura Quantitativa de Microorganismos (C.M.O) com Cut-off Inferior, Igual ou Superior a 10^5 UFC/ML - Ceará - 1996

Gram graduado	Sensibilidade	Especificidade	VP	VP ⁺	FP	VP ⁻	FN
PMN (≥ 10)	74,1%	83,0%	80,0%	70,0%	30,0%	86,3%	13,7%
n ^o de bactérias (≥ 10)	55,6%	96,2%	82,5%	88,2%	11,8%	81,0%	19,0%
M.O.I.C. ($>1\%$)	14,8%	100,0%	71,3%	100,0%	0,0%	69,7%	30,3%

*VP= valor de predição VP+= valor de predição positivo FP= falsos positivos
VP- = valor de predição negativo FN= falsos negativos



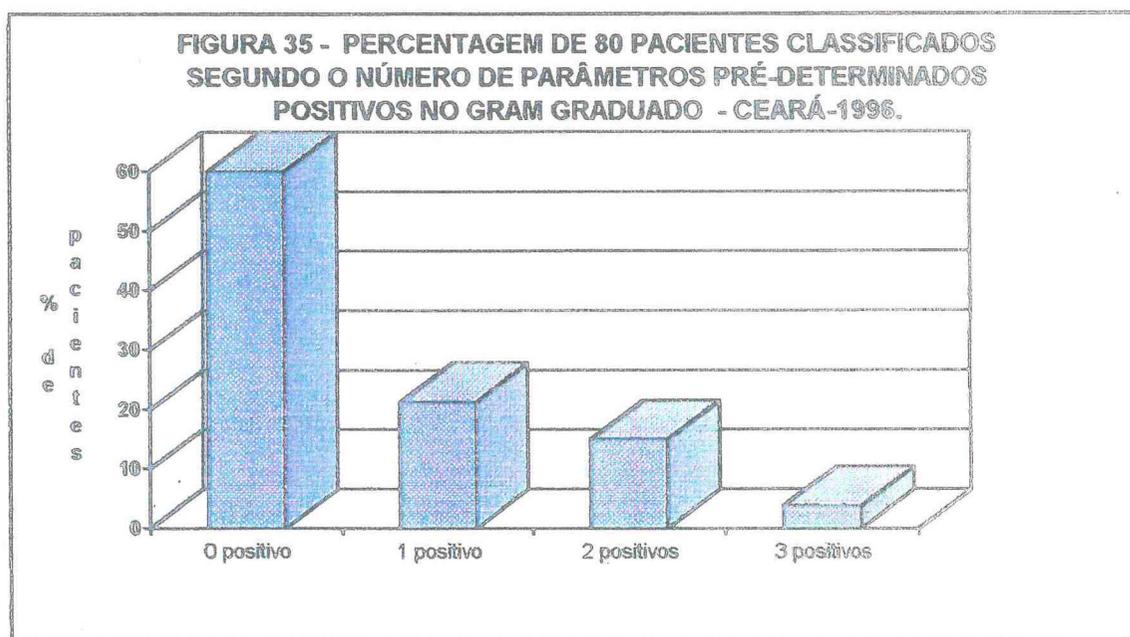
Assim, pela tabela e figura 34, observamos que ao usarmos os parâmetros predeterminados positivos do Gram graduado como teste diagnóstico, encontramos excelente especificidade que varia de 83% a 100%, com um valor de predição que varia de 71,3% a 82,5%, para este teste em relação a CQ com cut-off inferior, igual ou superior a 10^5 UFC/ml.

Analisando o n^o de pacientes em função do n^o de parâmetros positivos do Gram graduado onde determinamos que:

- PMN é positivo se for $\geq 10/c$
- N^o de bactérias é positivo se for $\geq 10/c$
- M.O.I.C. é positivo se for $> 1\%$, temos:

Tabela 35 - Distribuição dos 80 Pacientes em Função do n^o de Parâmetros Predeterminados Positivos no Exame do Gram Graduado - Ceará - 1996

N ^o de Resultados Positivos	N ^o de Pacientes	%	% Acumulada
0	48	60,0	100,0
1	17	21,2	40,0
2	12	15,0	18,8
3	3	3,8	3,8
Total	80	100,0	-



Assim, pela tabela 35 e figura 35, nota-se que dos pacientes observados, 3,8% deles tinham os três parâmetros predeterminados positivos, 18,8% deles tinham pelo menos dois parâmetros positivos e 40,0% deles tinham pelo menos um parâmetro positivo.

Usando respectivamente o n^o mínimo de parâmetros predeterminados positivos do Gram graduado como teste diagnóstico (teste em paralelo) para o diagnóstico de PN e cujo teste padrão da classificação é dado em função do diagnóstico clínico de PN temos:

Tabela 36- Distribuição dos 80 Pacientes Segundo o N^o de Parâmetros Predeterminados Positivos do Gram graduado em Função dos Grupos Com ou Sem PN - Ceará - 1996

N ^o de Resultados Positivos	Grupo			
	Sem PN		Com PN	
	n ^o de pacientes	%	n ^o de pacientes	%
Nenhum	38	76,0	10	33,3
Pelo menos um	12	24,0	20	66,7
Total	50	100,0	30	100,0

$$\chi^2 = 14,2222; p \geq 0,0002$$

FIGURA 36 - PERCENTAGEM DE 80 PACIENTES CLASSIFICADOS SEGUNDO O NÚMERO DE PARÂMETROS PREDETERMINADOS POSITIVOS NO GRAM GRADUADO EM FUNÇÃO DO GRUPO COM OU SEM PN - CEARÁ-1996.

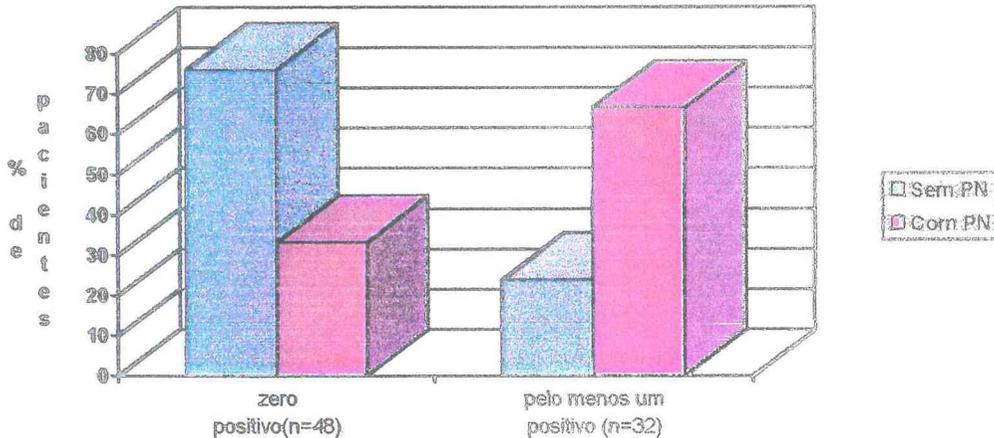


Tabela 37 - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo o N^o de Parâmetros Predeterminados Positivos do Gram graduado em Função dos Grupos Com ou Sem PN - Ceará - 1996

N ^o de Resultados Positivos	Grupo			
	Sem PN		Com PN	
	n ^o de pacientes	%	n ^o de pacientes	%
No máximo 1	48	96,0	17	56,7
Pelo menos 2	2	4,0	13	43,3
Total	50	100,0	30	100,0

$$\chi^2 = 19,0414; p \geq 0,0000$$

FIGURA 37 - PERCENTAGEM DE 80 PACIENTES CLASSIFICADOS SEGUNDO O NÚMERO DE PARÂMETROS PREDETERMINADOS POSITIVOS NO GRAM GRADUADO EM FUNÇÃO DOS GRUPOS COM OU SEM PN - CEARÁ-1996.

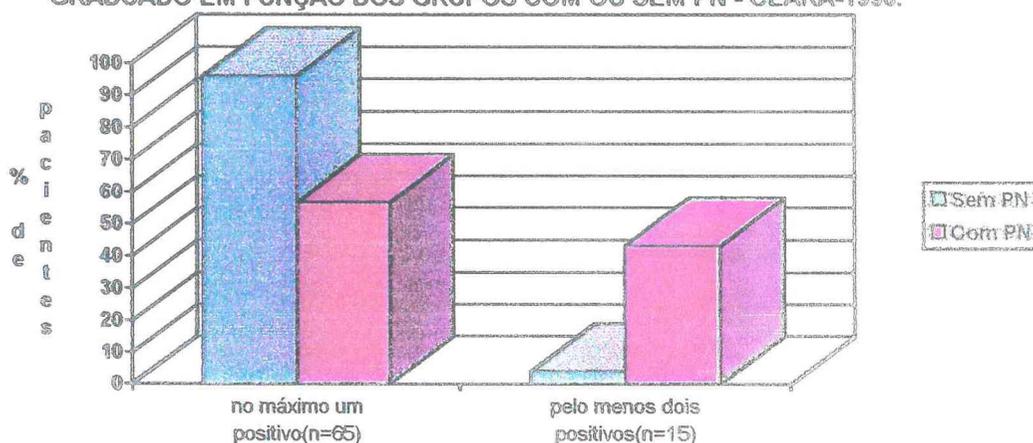
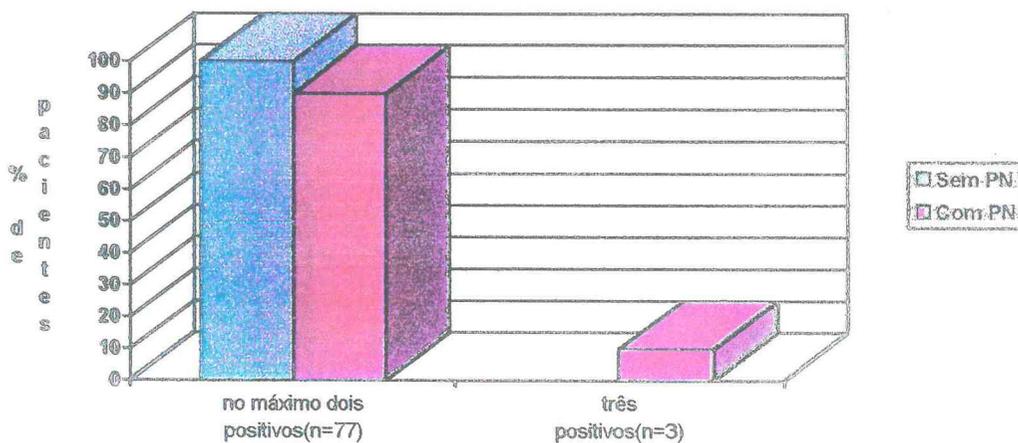


Tabela 38 - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo o N^o de Parâmetros Predeterminados Positivos do Gram Graduado em Função dos Grupos Com ou Sem PN - Ceará - 1996

N ^o de Resultados Positivos	Grupo			
	Sem PN		Com PN	
	n ^o de pacientes	%	n ^o de pacientes	%
No máximo dois	50	100,0	27	90,0
Três	0	0,0	3	10,0
Total	50	100,0	30	100,0

Fisher $p \geq 0,0494$

FIGURA 38 - PERCENTAGEM DE 80 PACIENTES CLASSIFICADOS SEGUNDO O NÚMERO DE PARÂMETROS PRDETERMINADOS POSITIVOS NO GRAM GRADUADO EM FUNÇÃO DOS GRUPOS COM OU SEM PN- CEARÁ-1996.



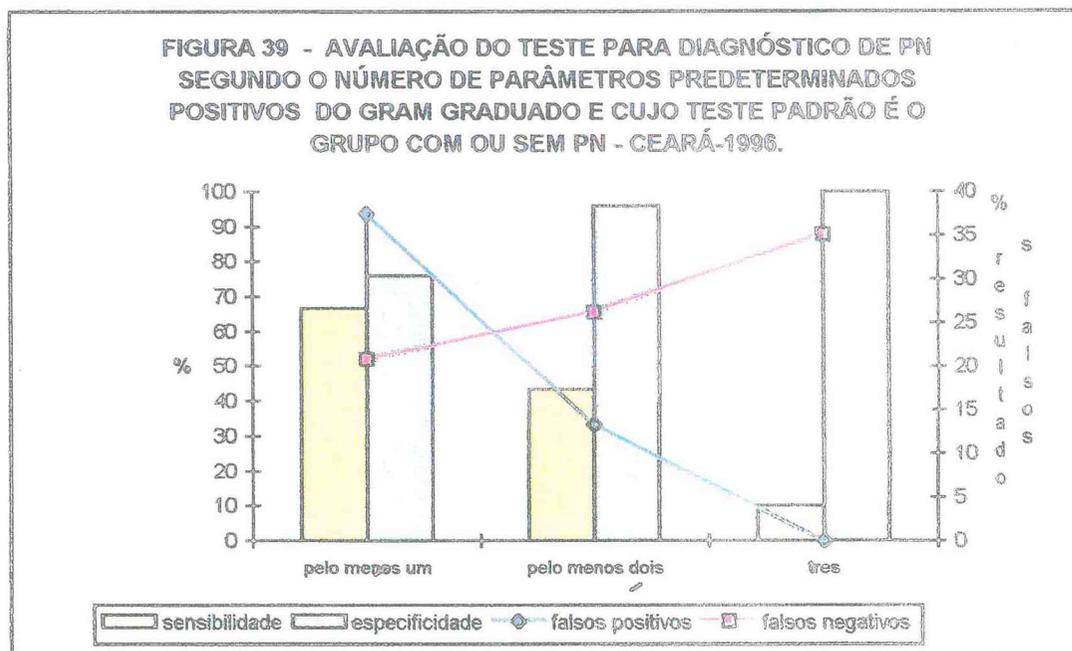
Assim, pelas tabelas e figuras 36, 37 e 38 observamos, que a maior chance de apresentar nenhum ou um n^o mínimo de parâmetros predeterminados do Gram graduado ocorre no grupo de pacientes sem PN.

Usando como teste diagnóstico o n^o mínimo de parâmetros predeterminados positivos do Gram graduado para o diagnóstico da PN onde o teste padrão será dado em função dos grupos, temos:

Tabela 39 - Análise do Teste Diagnóstico para a Confirmação de PN Usando o N^o de Parâmetros Predeterminados Positivos no Gram Graduado e cujo Teste Padrão é dado pelos Grupos Com ou Sem PN - Ceará - 1996

Gram graduado	Sensibilidade	Especificidade	VP	VP ⁺	FP	VP ⁻	FN
Pelo menos um	66,7%	76,0%	72,5%	62,5%	37,5%	79,2%	20,8%
Pelo menos dois	43,3%	96,0%	76,3%	86,7%	13,3%	73,8%	26,2%
Três	10,0%	100,0%	66,3%	100,0%	0,0%	64,9%	35,1%

*VP= valor de predição VP+= valor de predição positivo FP= falsos positivos VP- = valor de predição negativo FN= falsos negativos



Assim, pela tabela e figura 39, observamos que ao usarmos os parâmetros predeterminados positivos do Gram graduado de maneira acumulativa como teste diagnóstico para PN, encontramos uma especificidade que varia de 76% a 100%, um valor de predição que varia de 66,3% a 76,3%, para este teste em relação aos grupos com ou sem PN.

VI - AVALIAÇÃO DE 80 PACIENTES CONSIDERANDO O RESULTADO ACUMULATIVO DOS PARÂMETROS PREDETERMINADOS DO GRAM GRADUADO RELACIONADOS COM O CRESCIMENTO NA CULTURA QUANTITATIVA DE MICROORGANISMOS COM CUT-OFF DE 10^3 E 10^4 UFC/ML

Usando o nº mínimo de parâmetros predeterminados positivos do Gram graduado como teste diagnóstico (teste em paralelo) para o diagnóstico de PN e cujo teste padrão da classificação é dado em função do cut-off inferior, igual ou superior a 10^3 UFC/ml na Avaliação do Crescimento na Cultura Quantitativa de Microorganismos, temos:

Tabela 40 - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo o Nº de Parâmetros Predeterminados Positivos do Gram Graduado em Função da Avaliação do Crescimento na Cultura Quantitativa de Microorganismos (C.M.O) com Cut-off Inferior, Igual ou Superior a 10^3 UFC/ML - Ceará - 1996

Nº de Resultados Positivos	Cut- Off			
	< 10^3		≥ 10^3	
	nº de pacientes	%	nº de pacientes	%
Nenhum	33	84,6	15	36,6
Pelo menos um	6	15,4	26	63,4
Total	39	100,0	41	100,0

$$\chi^2 = 19,2120; p \geq 0,0000$$

FIGURA 40 - PERCENTAGEM DE 80 PACIENTES CLASSIFICADOS SEGUNDO O NÚMERO DE PARÂMETROS PREDETERMINADOS POSITIVOS NO GRAM GRADUADO EM FUNÇÃO DO CUT-OFF INFERIOR IGUAL OU SUPERIOR A 10^3 UFC/ML - CEARÁ - 1996.

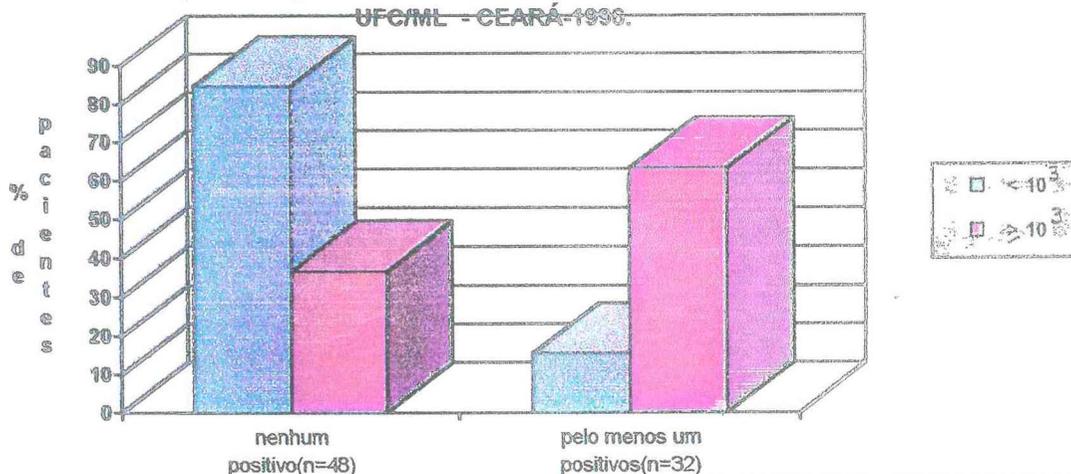


Tabela 41 - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo o N^o de Parâmetros Predeterminados Positivos do Gram Graduado em Função da Avaliação do Crescimento na Cultura Quantitativa de Microorganismos (C.M.O) com Cut-off Inferior, Igual ou Superior a 10³UFC/ML -Ceará - 1996

N ^o de Resultados Positivos	Cut-Off			
	<10 ³		≥10 ³	
	n ^o de pacientes	%	n ^o de pacientes	%
No máximo um	39	100,0	26	63,4
Pelo menos dois	-	-	15	36,6
Total	39	100,0	41	100,0

$$\chi^2 = 17,5610; p \geq 0,0000$$

FIGURA 41 - PERCENTAGEM DE 80 PACIENTES CLASSIFICADOS SEGUNDO O NÚMERO DE PARÂMETROS PREDETERMINADOS POSITIVOS NO GRAM GRADUADO EM FUNÇÃO DO CUT-OFF INFERIOR IGUAL OU SUPERIOR A 10³UFC/ML - CEARÁ-1996.

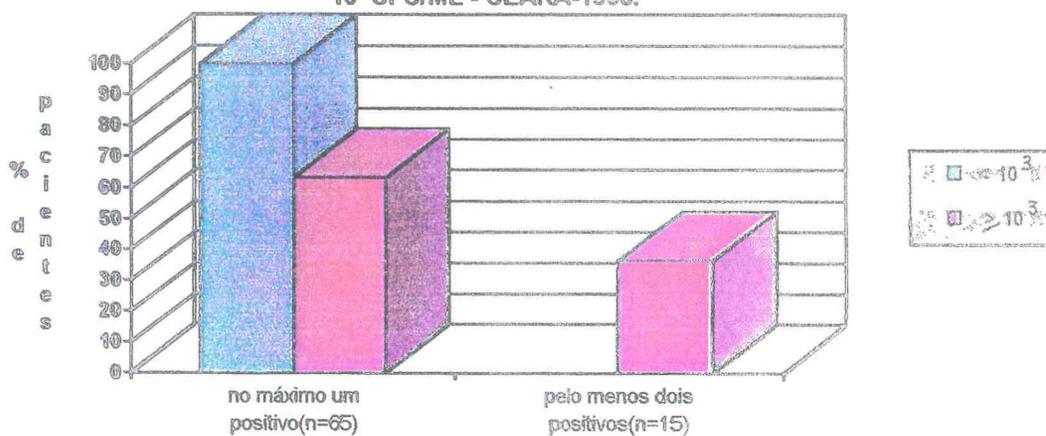
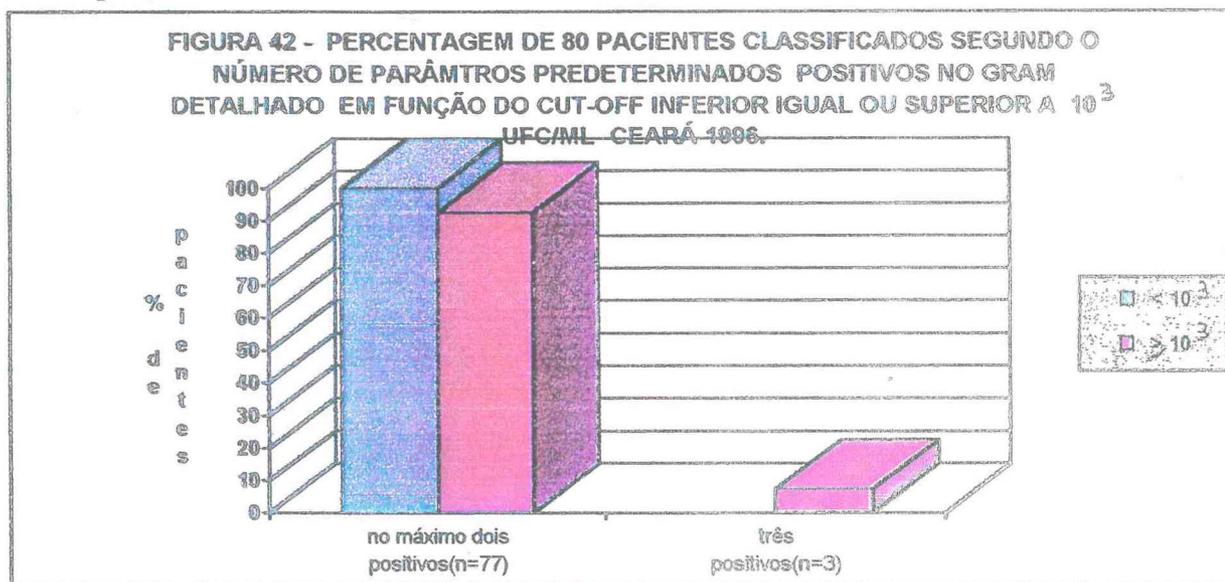


Tabela 42 - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo o N° de Parâmetros Predeterminados Positivos do Gram detalhado em Função da Avaliação do Crescimento na Cultura Quantitativa de Microorganismos com Cut-off Inferior, Igual ou Superior a 10^3 UFC/ML - Ceará - 1996

N° de Resultados Positivos	Cut-Off			
	$<10^3$		$\geq 10^3$	
	n° de pacientes	%	n° de pacientes	%
No máximo dois	39	100,0	38	92,7
Três	-	-	3	7,3
Total	39	100,0	41	100,0

Fisher $p \geq 0,2410$



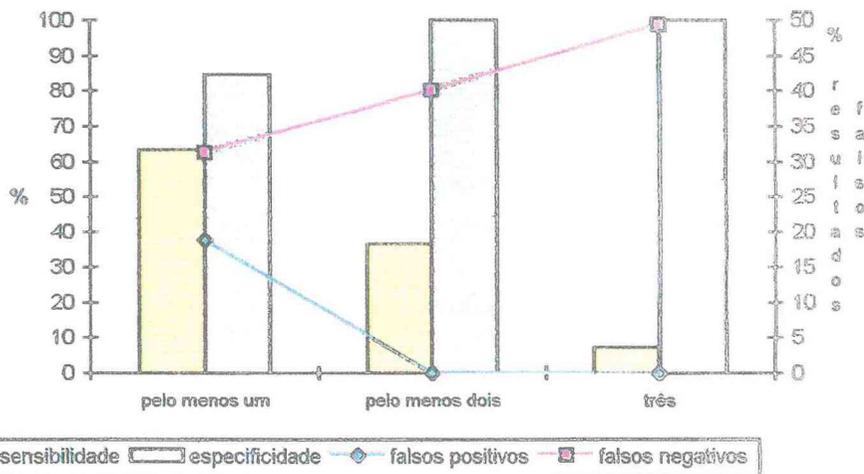
Assim, pelas tabelas e figuras 41 e 42 observamos que em relação ao n° de parâmetros predeterminados positivos acumulativos no Gram detalhado até pelo menos dois destes, existe uma correlação com Crescimento na Cultura Quantitativa de Microorganismos com cut-off $\geq 10^3$ UFC/ml. No caso em que encontra-se três resultados positivos no Gram detalhado, observa-se, que nada leva a crer que esta distribuição dependa da avaliação do crescimento na cultura quantitativa de microorganismos com cut-off inferior, igual ou superior a 10^3 UFC/ml.

Tabela 43 - Análise do Teste Diagnóstico para a PN Usando o N° de Parâmetros Predeterminados Positivos no Gram graduado e cujo Teste Padrão é dado pela Avaliação do Crescimento na Cultura Quantitativa de Microorganismos (C.M.O) com Cut-off Inferior, Igual ou Superior a 10^3 UFC/ml - Ceará - 1996

N° de Resultados Positivos no Gram graduado	Sensibilidade	Especificidade	VP	VP ⁺	FP	VP ⁻	FN
Pelo menos um	63,4%	84,6%	73,8%	81,3%	18,8%	68,8%	31,3%
Pelo menos dois	36,6%	100,0%	67,5%	100,0%	0,0%	60,0%	40,0%
Três	7,3%	100,0%	52,5%	100,0%	0,0%	50,6%	49,4%

*VP= valor de predição VP+=valor de predição positivo FP=falsos positivos VP- = valor de predição negativo FN= falsos negativos

FIGURA 43 - AVALIAÇÃO DO TESTE PARA DIAGNÓSTICO DE PN SEGUNDO O NÚMERO DE PARÂMETROS PREDETERMINADOS POSITIVOS DO GRAM GRADUADO E CUJO TESTE PADRÃO É O CUT-OFF INFERIOR IGUAL OU SUPERIOR A 10^3 UFC/ML - CEARÁ-1996.



Assim pela tabela e figura 43, observamos que ao usarmos os parâmetros predeterminados positivos do Gram graduado de maneira acumulativa com teste diagnóstico, encontramos uma sensibilidade que varia de 7,3% a 63,3%, uma especificidade que varia de 84,6% a 100% e um VP que varia de 52,5% a 73,8%, para este teste em relação a CQ com cut-off $\geq 10^3$ UFC/ml.

Usando o n^o mínimo de parâmetros predeterminados positivos do Gram graduado como teste diagnóstico (teste em paralelo) para o diagnóstico de PN e cujo teste padrão de classificação é dado em função do cut-off inferior, igual ou superior a 10⁵UFC/ml na Cultura Quantitativa de Microorganismos, temos:

Tabela 44 - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo o N^o de Parâmetros Predeterminados Positivos do Gram Graduado em Função da Avaliação do Crescimento na Cultura Quantitativa de Microorganismos (C.M.O) com Cut-off Inferior, Igual ou Superior a 10⁵UFC/ML - Ceará - 1996

N ^o de Resultados Positivos	Cut-Off			
	<10 ⁵		≥10 ⁵	
	n ^o de pacientes	%	n ^o de pacientes	%
Nenhum	43	81,1	5	18,5
Pelo menos um	10	18,9	22	81,5
Total	53	100,0	27	100,0

$$\chi^2 = 29,2197; p \geq 0,0000$$

FIGURA 44 - PERCENTAGEM DE 80 PACIENTES CLASSIFICADOS SEGUNDO O NÚMERO DE PARÂMETROS PREDETERMINADOS POSITIVOS NO GRAM GRADUADO EM FUNÇÃO DO CUT-OFF INFERIOR IGUAL OU SUPERIOR A 10⁵ UFC/ML - CEARÁ-1996.

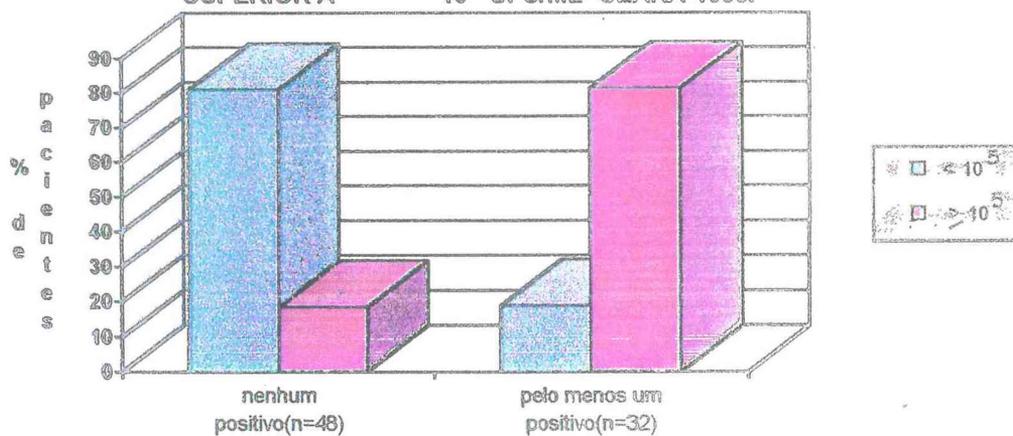


Tabela 45 - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo o N° de Parâmetros Predeterminados Positivos do Gram Graduado em Função da Avaliação da Cultura Quantitativa de Microorganismos (C.M.O) com Cut-off Inferior, Igual ou Superior a 10^5 UFC/ML - Ceará - 1996

N° de Resultados Positivos	Cut-off			
	< 10^5		≥ 10^5	
	n°de pacientes	%	n°de pacientes	%
No máximo um	52	98,1	13	48,1
Pelo menos dois	1	1,9	14	51,9
Total	53	100,0	27	100,0

$$\chi^2 = 29,3128; p \geq 0,0000$$

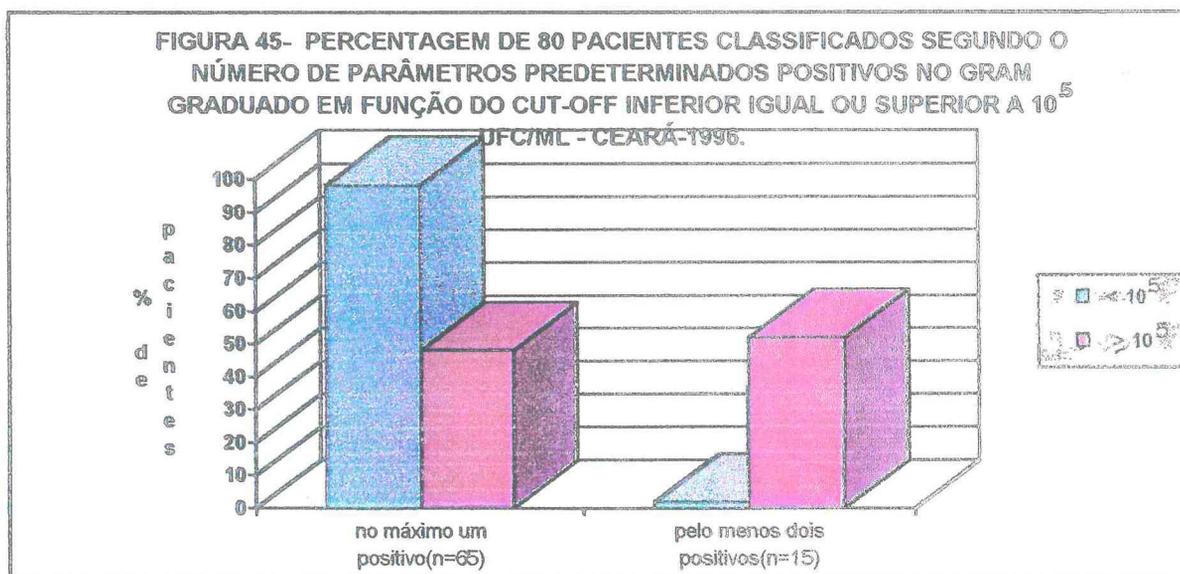
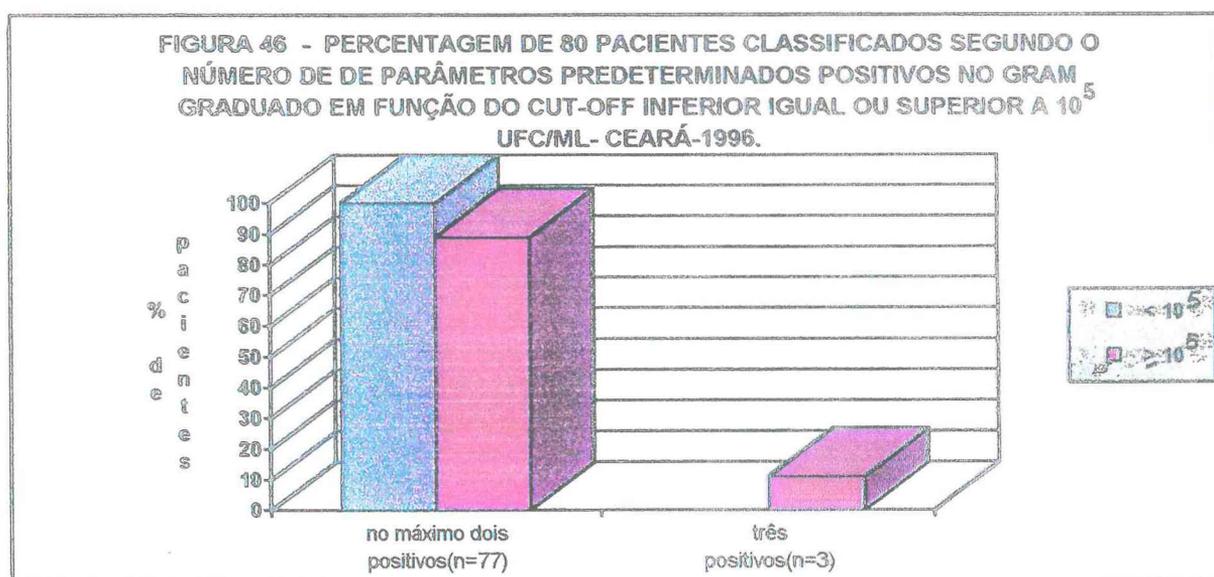


Tabela 46 - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo o N^o de Parâmetros Predeterminados Positivos do Gram Graduado em Função da Avaliação do Crescimento na Cultura Quantitativa de Microorganismos (C.M.O) com Cut-off Inferior, Igual ou Superior a 10^5 UFC/ML - Ceará - 1996

N ^o de Resultados Positivos	Cut-off			
	< 10^5		$\geq 10^5$	
	n ^o de pacientes	%	n ^o de pacientes	%
No máximo dois	53	100,0	24	88,9
Três	-	-	3	11,1
Total	53	100,0	27	100,0

Fisher; $p \geq 0,03561$



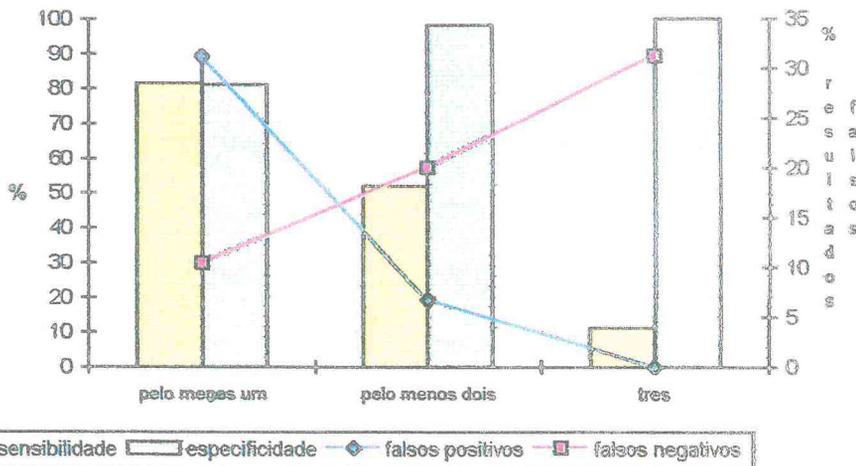
Assim, pelas tabelas e figuras 44, 45 e 46 observamos que, em relação ao número de parâmetros predeterminados positivos acumulativos no Gram graduado, existe uma correlação com o crescimento na cultura quantitativa com cut-off $\geq 10^5$ UFC/ml quando consideramos o maior número de resultados positivos.

Tabela 47 - Análise do Teste Diagnóstico para a PN Usando o N^o de Parâmetros Predeterminados Positivos no Gram Graduado e cujo Teste Padrão é dado pela Avaliação do Crescimento na Cultura Quantitativa de Microorganismos (C.M.O) com Cut-off Inferior, Igual ou Superior a 10⁵UFC/ml - Ceará - 1996

N ^o de Resultados Positivos no Gram graduado	Sensibilidade	Especificidade	VP	VP ⁺	FP	VP ⁻	FN
No mínimo um	81,5%	81,1%	81,3%	68,8%	31,2%	89,6%	10,4%
No mínimo dois	51,9%	98,1%	82,5%	93,3%	6,7%	80,0%	20,0%
Três	11,1%	100,0%	70,0%	100,0%	0,0%	68,8%	31,2%

*VP= valor de predição VP+= valor de predição positivo FP= falsos positivos VP- = valor de predição negativo FN= falsos negativos

FIGURA 47 - AVALIAÇÃO DO TESTE PARA DIAGNÓSTICO DE PN SEGUNDO O NÚMERO DE PARÂMETROS PREDETERMINADOS POSITIVOS DO GRAM GRADUADO E CUJO TESTE PADRÃO É O CUT-OFF INFERIOR IGUAL OU SUPERIOR A 10⁵UFC/ML - CEARÁ-1996.



Assim pela tabela e figura 47, observamos que ao usarmos os parâmetros predeterminados positivos no Gram graduado de maneira acumulativa como teste diagnóstico, encontramos excelente especificidade que varia de 81,1% a 100%, uma sensibilidade que varia de 11,1% a 81,5% e um VP que vai de 70% a 81,3%, para este teste em relação a CQ com cut-off inferior, igual ou superior a 10⁵UFC/ml.

5. DISCUSSÃO

O diagnóstico da PN é na grande maioria das vezes extremamente difícil, pois a colonização da árvore traqueobrônquica, principalmente por bacilos Gram (-) é encontrada em mais de 57% dos pacientes criticamente doentes (JOHANSON et al, 1969). Os dados clínicos, como infiltrado pulmonar e febre, podem ter outras etiologias como: embolia pulmonar, aspiração química, edema agudo de pulmão e atelectasia (STEVENS et al, 1974). Isto ficou estabelecido nesta pesquisa quando 74% dos pacientes sem diagnóstico clínico de PN apresentavam infiltrado pulmonar, o mesmo acontecendo com 42% dos pacientes que apresentavam febre. Isto leva-nos a observar que os critérios clínicos podem determinar um aumento considerável de diagnósticos errôneos de PN, ocasionando o uso de terapia antimicrobiana de largo espectro, o que predispõe a superinfecções por patógenos resistentes e, conseqüentemente um aumento na morbidade e mortalidade da PN (TILLOSTSON et al, 1969). Desta maneira se faz imperativo dizer que um diagnóstico correto, um tratamento bem conduzido e iniciado precocemente são as principais armas para reduzir a mortalidade da PN.

Conhecer e identificar os fatores associados a PN, pode levar a uma melhor vigilância epidemiológica e conseqüentemente a uma adequada conduta diagnóstica em relação a PN. Embora o desenho do presente estudo não se objetivasse a análise específica destes fatores, alguns deles foram indentificados, essencialmente aqueles já consagrados na literatura. Vale

ressaltar que em função do tamanho da amostra devemos ter precaução em considerar estes resultados.

De acordo com a tabela 5A e 6A (Anexo-1), observa-se que para a cirurgia abdominal alta e para a cirurgia torácica a chance de adquirir PN, nestas situações, aumenta 9,8 vezes para a cirurgia abdominal e o aumento foi não significativo para cirurgia torácica em função dos valores observados. Considerando que não houve um pareamento entre os pacientes, com referência a fatores intrínsecos dos mesmos e o seu potencial de contaminação cirúrgica, prejudica o comentário sobre estes dados. A literatura descreve uma chance de 6,9 vezes a mais a chance de adquirir PN para pacientes submetidos a cirurgia torácica e abdominal alta (CELLIS et Al, 1988). WHITE & DILWORTH (1988), referem que 20% dos pacientes submetidos a cirurgia abdominal alta e torácica desenvolvem PN e que 50% apresentam a alguma evidência radiográfica de complicação pós-operatória.

Em relação a faixa etária, de acordo com a tabela e figura 2, nota-se que 66,7% dos pacientes com diagnóstico clínico de PN tinham idade superior a 60 anos, o que não acontecia no grupo de pacientes sem PN onde apenas 24% dos mesmos estavam nesta faixa etária, propiciando assim uma chance 6,3 maior para adquirir PN nos pacientes com idade acima de 60 anos. Este resultado é encontrado na literatura, onde idade acima de 60 anos é considerado fator de risco (CELLIS et al, 1988).

Nos pacientes submetidos a VM, observa-se pela tabela e figura 7A (Anexo-1), que os mesmos apresentam 21 vezes mais chances de desenvolver PN, em relação aqueles não submetidos à VM. Este dado está de acordo com a literatura, a qual refere que à VM aumenta de 3-20 vezes a chance de PN

(CROSS & ROUP,1981). CELIS et al (1988) mostraram um aumento de PN de 4,5 vezes em pacientes submetidos à VM de curta duração e de 20,9 vezes em pacientes submetidos a VM por longo período. Portanto, a pneumonia é a mais comum das infecções nosocomiais em pacientes de UTI, ocorrendo predominantemente em pacientes sob VM com um aumento na taxa de incidência de PN de 1% a 3% para cada dia de VM (GEORGE,1996).

Considerando-se o fator DPOC, nota-se pela tabela e figura 4A (Anexo-1) que, para os pacientes com DPOC o aumento foi não significativo em função dos valores observados. Na literatura CELLIS et al (1988) relataram um aumento de 2,2 na chance de adquirir PN para os pacientes com DPOC.

Pesquisas estudando se depressão de consciência estar associada com risco para PN, mostraram um proporcional aumento de chance de adquirir PN na razão de 1,62 vezes (JOSHI et al, 1992) e de 5,8 vezes (CELLIS et al, 1998). Encontrou-se, nesta pesquisa, um aumento 7,3 vezes na chance para adquirir PN para pacientes com depressão de consciência , como pode-se observar pela tabela e figura 3A (Anexo-1). Uma vez que a depressão de consciência propicia ao paciente à oportunidade de adquirir PN, no caso dos pacientes com diagnóstico de AVC, que geralmente acompanha-se de episódio de depressão de consciência, somando-se a gravidade da própria patologia, observamos pela tabela e figura 1A (Anexo-1) um aumento de 27,4 vezes na chance de adquirir PN.

Diabetes é um fator de risco para PN, pois possibilita a maior colonização da orofaringe por bacilos Gram (-) (COALSON, 1995). Dentro

desta conceituação, nota-se pela tabela e figura 2A (Anexo-1), que pacientes portadores de diabetes apresentam 9,8 vezes mais chance de adquirir PN que aqueles sem diabetes.

Métodos utilizados para o diagnóstico etiológico de PN não apresentam um grau de resolutividade importante, pois a alta taxa de colonização da orofaringe leva sempre a interrogação, se o microorganismo isolado representa uma infecção ou uma colonização.

COOK et al (1994), determinaram critérios para a avaliação de técnicas diagnósticas para VAP. Cinco critérios são importantes quando se considera o método: 1) Capacidade tecnológica 2) Alcance de uso do método 3) Precisão diagnóstica 4) Impacto da terapêutica 5) Resultado para o paciente. Considerando estes parâmetros, escolheu-se o método do LBA para ser ferramenta de pesquisa na determinação do diagnóstico da PN. O LBA preenche o critério de capacidade tecnológica, pois tem sido testado em estudos com animais e humanos (KIRKPATRICK et al, 1989). Quanto ao alcance de uso do método, pode-se dizer que esta é uma técnica viável e segura tendo possibilidades de uso, incluindo o exame citológico para a determinação de agentes oportunistas em imunocomprometidos (STOVER et al, 1994), diagnóstico de pneumonia comunitária (JIMENES et al, 1993) e de PN (CHASTRE et al, 1988).

Existe muito debate sobre o ponto de corte em relação ao crescimento de bactérias na cultura quantitativa, que a partir do mesmo, poderia-se considerar infecção e não colonização. Alguns investigadores usam o **cut-off** de 10^4 UFC/ml (MEDURI et al, 1992 ; CHASTRE et al, 1988) e outros usam

o **cut-off** de 10^5 UFC/ml como critério para diagnóstico de PN (KAHN & JONES, 1987 ; THORPE et al, 1987). CROCE et al (1994) determinaram uma significativa correlação entre o crescimento de colônias maior ou igual a 10^5 UFC/ml e o diagnóstico de PN. Considerando que o critério de entrada para a classificação dos pacientes como portadores ou não de PN foi o critério clínico, procuramos relacionar os sinais clínicos com o **cut-off** de 10^3 UFC/ml e 10^5 UFC/ml. Pelas tabelas e figuras 18 e 21 observa-se que tendo o paciente no mínimo três dos critérios clínicos a sensibilidade do teste para o **cut-off** $\geq 10^3$ UFC/ml foi de 63,4% e para o cut off $\geq 10^5$ UFC/ml foi de 77,3%. Em relação a especificidade encontrou-se 56,4% para o **cut-off** $\geq 10^3$ UFC/ml e 58,5% para o **cut-off** $\geq 10^5$ UFC/ml com valor de predição de 60% e 65% respectivamente. Considerando como portador de PN apenas os pacientes que preenchem os quatro critérios clínicos e relacionando com os mesmos **cut-off** já citados anteriormente, encontrou-se que a sensibilidade para o **cut-off** $\geq 10^3$ UFC/ml foi de 29,4% com uma especificidade de 84,6% e para o **cut-off** $\geq 10^5$ UFC/ml uma sensibilidade de 40,7% com 86,8% de especificidade, com valor de predição de 55,7% e 71% respectivamente.

No presente estudo, realizou-se correlações considerando o crescimento de microorganismos na CQ com **cut-off** $\geq 10^5$ UFC/ml e o **cut-off** $\geq 10^3$ UFC/ml em função do grupo, afim de avaliar qual desses se constituiria no melhor parâmetro para o diagnóstico de PN. Esta correlação não foi realizada com o **cut-off** $\geq 10^4$ UFC/ml, pois foi infrequente o seu encontro deste nesta pesquisa. Observou-se pela tabela e figura 15 que o usando o **cut-off** $\geq 10^3$ UFC/ml encontra-se uma sensibilidade de 76,7% com

especificidade de 64%, menor do que a encontrada para o **cut-off** $\geq 10^5$ UFC/ml que foi de 86% com sensibilidade de 66,7%. O percentual de falsos positivos para o **cut-off** $\geq 10^3$ UFC/ml foi de 43,9%, sendo praticamente o dobro do encontrado para o **cut-off** $\geq 10^5$ UFC/ml que foi de 25,9%. Vale salientar que o VP+ para o **cut-off** $\geq 10^5$ UFC/ml foi superior ao **cut-off** $\geq 10^3$ UFC/ml que foi de 74,5% e 56,1% respectivamente.

Observando-se os dados referidos, concluiu-se que usando o cut off $\geq 10^3$ UFC/ml superestimava-se o diagnóstico de PN, pelo grande percentual de falsos positivos encontrados, o que leva ao uso abusivo de antimicrobianos, podendo contribuir deste maneira para o aumento de resistência bacteriana e conseqüentemente de superinfecções. Quando correlacionado com os sinais clínicos o desempenho do **cut-off** $\geq 10^5$ UFC/ml apresenta melhores resultados sendo mais fidedigno para teste diagnóstico de PN que o **cut-off** $\geq 10^3$ UFC/ml.

Razões outras também nos levaram a escolha do cut off $\geq 10^5$ UFC/ml, que foram: impossibilidade do uso do lavado broncoalveolar protegido, método não disponível em nosso meio. Desta maneira, optou-se por um **cut-off** mais elevado afim de não se diagnosticar colonização como infecção. O segundo motivo foi, a necessidade de melhorar a especificidade do método para o diagnóstico de PN, pois métodos e critérios clínicos com alta sensibilidade já são encontrados na literatura, como por exemplo o método do aspirado endotraqueal que tem 82% de sensibilidade, mas uma especificidade de somente 27% (GRIFFIN & MEDURI, 1994).

Crítérios clínicos também são usados como diagnóstico de PN, e estes apesar de altamente sensíveis, levam a muitos diagnósticos errôneos (ANDREWS et al, 1991), e conseqüentemente a terapêuticas inadequadas. Quanto a precisão diagnóstica, encontra-se para o LBA percentuais de sensibilidade de 73% a 100% e especificidade de 88% a 100% (PURGIN et al, 1991; MEDURI et al, 1991). Na pesquisa, em relação a sensibilidade e especificidade, usando o método de BAL com a CQ igual ou superior a 10^5 UFC/ml, determinou-se uma sensibilidade de 66,7% e uma especificidade de 86% como vista na tabela e figura 14, percentuais dentro da faixa encontrada por outros pesquisadores (CHASTRE et al, 1988; VIOLAN et al, 1994). Estes dados parecem animadores, pois considerando outros métodos diagnósticos disponíveis, o percentual de especificidade é bem maior do que a do aspirado endotraqueal, e em relação ao método de ECP, VIOLAN et al (1993) concluíram que o BAL tem igual ou melhor sensibilidade que o ECP.

Em relação a trabalhos utilizando o **cut-off** $\geq 10^4$ UFC/ml, CHASTRE et al (1995) encontraram uma sensibilidade de 91%, mas uma especificidade de 78%, resultado menor, do que o descrito nesta pesquisa que foi de 86%. Desta maneira o objetivo de melhorar a especificidade foi atingido.

Em relação ao impacto da terapêutica empírica iniciada antes da realização da broncoscopia, encontramos como visto pela tabelas e figuras 12A e 12B que não existe associação significativa entre o uso prévio de antibióticos e o crescimento na cultura quantitativa de microorganismos com **cut-off** menor, igual ou superior a 10^5 UFC/ml. Considerando-se que 80% (24/30) dos pacientes com diagnóstico de PN, estavam em uso de antibiótico

previamente, não houve um impacto considerável no crescimento de microorganismos na CQ quanto ao **cut-off** $\geq 10^5$ UFC/ml. Isto pode ser explicado porque, neste caso o BAL só era, na maioria das vezes realizado, quando já havia uma falência na terapêutica iniciada empiricamente, o que leva-nos a crer que o encontro de culturas positivas eram decorrentes de resistência bacteriana ao esquema antibiótico instituído previamente ou como descrevem CHASTRE et al (1995) ao desenvolvimento de superinfecção em pacientes que já tinham recebido tratamento antimicrobiano. É relevante afirmar que isto pode ter acontecido nos pacientes pesquisados com PN, baseando-se nos resultados das culturas que mostrou uma predominância de *Pseudomonas aeruginosa* com 37,5%, *Staphylococcus aureus* com 12,5% como também a presença de *Acinetobacter*, todos com alta patogenicidade e alta mortalidade, principalmente *P. aeruginosa* com taxa de 68% de mortalidade (BREWER et al, 1995) e que na grande maioria não respondem aos mais potentes antibióticos e ao desenvolvimento dos mais sofisticados cuidados de terapia intensiva. Considerando assim a mortalidade atribuível das PN que varia de 36,6% (CELIS et al, 1988), a 54,2% em pacientes com PAVM (FAGON et al, 1993), a necessidade de dados microbiológicos que possam ser obtidos antes que o resultado da CQ esteja disponível, tornou-se uma medida de extrema importância. Afim de se atingir este objetivo, o material colhido pelo BAL foi analisado pela coloração do Giemsa e Gram, uma metodologia convencional, e facilmente disponível .

Na coloração pelo Giemsa, procurou-se determinar o percentual de células epiteliais escamosas, pois para considerar o material colhido pelo LBA como proveniente da via aérea inferior, ou seja um material apropriado

para estudo, estabeleceu-se a necessidade de encontrar menos de 1% de células epiteliais escamosas (KAHN & JONES, 1987). Todas as amostras avaliadas tinham menos de 1% de células epiteliais escamosas por campo.

Na coloração pelo Gram, observou-se os PMN, bactérias e microorganismos intracelulares, agora com um sistema de graduação (SALATA et al, 1987). Procurou-se através desta graduação estabelecer um ponto de corte, onde se pudesse sugerir a possibilidade de infecção ou de apenas colonização, e a partir disto correlacionar com a CQ. Considerou-se inicialmente o percentual de encontro dos itens do GG já predeterminados. Observa-se pela tabela e figura 22 que os PMN $\geq 10/c$ tinham uma incidência de 36,3% na população estudada, praticamente semelhante a incidência de PN diagnosticada pelos critérios clínicos que foi de 37%. Desta maneira procurou-se usar o PMN predeterminado como teste diagnóstico correlacionando o mesmo com os grupos e com o **cut-off**. Observa-se pela tabela e figura 26 que o valor de predição em relação aos grupos é de 73,8% e que a sensibilidade do teste é de 63,3% e a especificidade de 80%, muito semelhante a do **cut-off** da CQ que é de 66,7% e 86% respectivamente. Quando juntou-se os dois dados, PMN predeterminado e o cut off $\geq 10^5$ UFC/ml, aumentou-se a sensibilidade do teste para 74,1% e a especificidade para 83%, como vista pela tabela e figura 31. Como 80% dos pacientes do grupo 2 já estavam em uso de antibióticos, procurou-se observar o impacto do mesmo sob o número de PMN. Nota-se que não houve um grande impacto, tendo a sensibilidade diminuído para 58,3% mas a especificidade manteve-se em bom nível, sendo de 85,7%, como nos mostra a tabela e figura 7. Sugerindo que a presença de PMN $\geq 10/c$ tem valor preditivo em relação ao crescimento de microorganismos na CQ, podendo ser usado como uma pista

inicial para o diagnóstico de PN.

Avaliando a sensibilidade em relação ao número de bactérias predeterminadas no GG, observou-se que usando o mesmo como teste diagnóstico para PN, encontra-se pela tabela e figura 24 uma sensibilidade de 43,3% e uma especificidade de 92% para bactérias $\geq 10/c$.

Considerando o uso de antibióticos e o número de bactérias do LBA como visto na tabela e figura 9, observamos uma queda na sensibilidade para 37,5% e um aumento na especificidade para 100%. Isto nos leva a pensar que, como a maioria dos pacientes estavam em uso de antibióticos prévio (80%), que o uso dos mesmos teria um impacto imediato sobre o número de bactérias. Este fenômeno não ocorreria de imediato sobre o número de PMN onde não houve modificação importante no nível de sensibilidade e especificidade, sugerindo que a persistência de outros mecanismos de inflamação seriam responsáveis pela manutenção do nível de sensibilidade e especificidade de PMN $\geq 10/c$ para o diagnóstico de PN. Portanto, a presença de PMN tem valor no diagnóstico de PN, uma vez que a pneumonia bacteriana é caracterizada por uma alveolite neutrofilica (COALSON, 1995). Este recrutamento de PMN para dentro do alvéolo é maior quando o agente etiológico da PN é *Pseudomonas*, do que quando a mesma tem como agente etiológico microorganismos Gram (+) (REHM et al, 1980). Portanto, a presença de PMN tem valor no diagnóstico de PN, principalmente naqueles pacientes em uso prévio de antibióticos.

Já o número de bactérias apresentou menor sensibilidade, notadamente nos pacientes em uso de antibióticos, que poderiam levar a supressão do crescimento bacteriano, particularmente antibióticos que se acumulam no

tecido pulmonar ou que apresentam um prolongado efeito pós-antibiótico. Desta maneira, o número de bactérias só deve ser considerado quando maior ou igual a 10 bactérias/c, levando-nos a interrogar se o uso de antibiótico prévio não teria um efeito nestes resultados e que só pacientes com superinfecção ou virgens de terapia antibiótica teriam bactérias em número elevado no GG, e deste modo o encontro das mesmas, principalmente se bacilos Gram(-) seria um critério aceitável para o diagnóstico de PN.

Com relação os M.O.I.C encontrou-se uma especificidade de 100%, porém uma sensibilidade de apenas 13%, desta forma achamos que a procura isolada de M.O.I.C poderá deixar de diagnosticar muitos casos de PN, ou seja alta taxa de falsos negativos. Considerando-se a alta mortalidade da PN não se deve usar este parâmetro para iniciar a terapêutica antimicrobiana.

Com todas estas argumentações, observou-se que o GG é de grande utilidade para o diagnóstico de PN, pois de acordo com a tabela e figura 47 quando se tem pelo menos 1 dos itens predeterminados e um **cut-off** $\geq 10^5$ UFC/ml, encontra-se um valor de predição de 81,3%, uma sensibilidade de 81,5% e uma especificidade de 81,1%. Considerando 2 itens predeterminados do GG e um **cut-off** $\geq 10^5$ UFC/ml a especificidade do teste em relação ao diagnóstico de PN chega a 98%, sugerindo que o GG tem valor preditivo em relação ao crescimento de microorganismos na CQ, podendo assim ser usado como um guia inicial para uma terapêutica adequada. Verificou-se também que o uso do GG e da CQ com **cut-off** $\geq 10^5$ UFC/ml obtido pelo BAL é um ótimo método diagnóstico de PN.

Podemos concluir que a validade do GG como pista precoce de PN, assim como de sua etiologia microbiana e também a correlação com a CQ

para um **cut-off** igual ou superior a 10^5 UFC/ml, melhoram a especificidade do diagnóstico de PN, uma vez que os critérios clínicos utilizados rotineiramente, superestimam o diagnóstico de PN, ocasionando uso abusivo da antibióticos, que além de favorecerem o aumento de resistência bacteriana, podem, quando empregados inadequadamente, perpetuarem os elevados índices de mortalidade das pneumonias nosocomiais.

6. CONCLUSÕES

Concluimos que:

1 - O **cut-off** de 10^5 UFC/ml para a cultura quantitativa melhora a especificidade do diagnóstico da PN.

2 - O Gram graduado é um indicador precoce de PN, apresentando valor de predição que chega a 82,5% em relação a cultura quantitativa com **cut-off** maior ou igual a 10^5 UFC/ml.

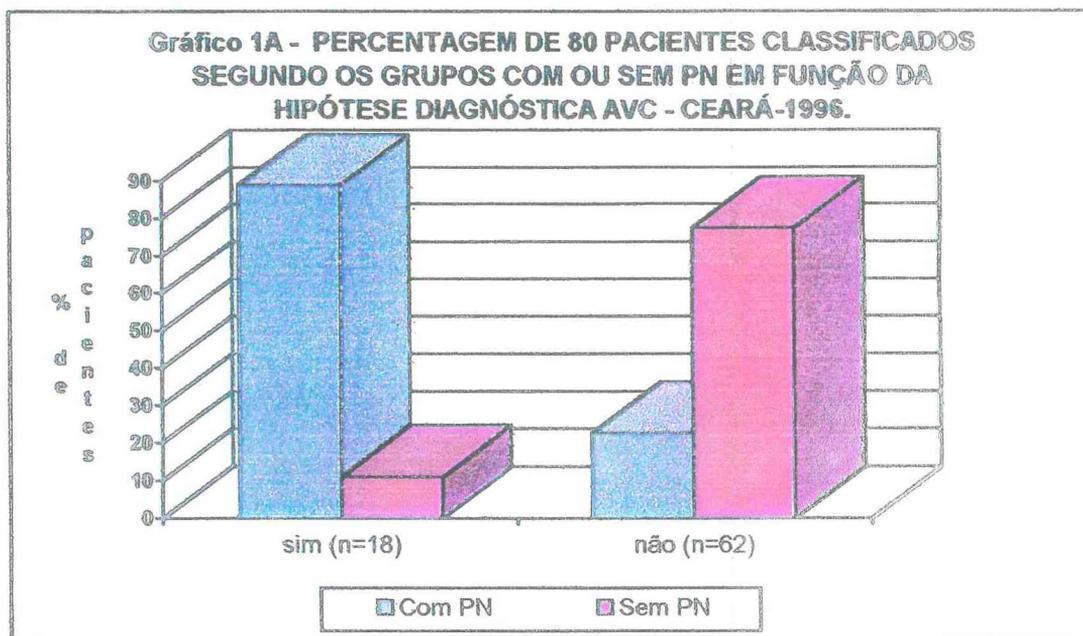
3 - A associação desses métodos ao uso dos critérios clínicos para o diagnóstico de PN, que superestimam a frequência de PN, poderá ter influencia na redução do uso abusivo de antibióticos, no desenvolvimento de resistência bacteriana e na letalidade das pneumonias nosocomiais.

7. ANEXOS - 1

Tabela 1A - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo os Grupo Com ou Sem PN em Função da Hipótese Diagnóstica AVC - Ceará - 1996

Grupo	AVC			
	Sim		Não	
	nº de pacientes	%	nº de pacientes	%
Com PN	16	88,9	14	22,6
Sem PN	2	11,1	48	77,4
Total	18	100,0	62	100,0

$$\chi^2 = 26,1697; p \geq 0,0000$$



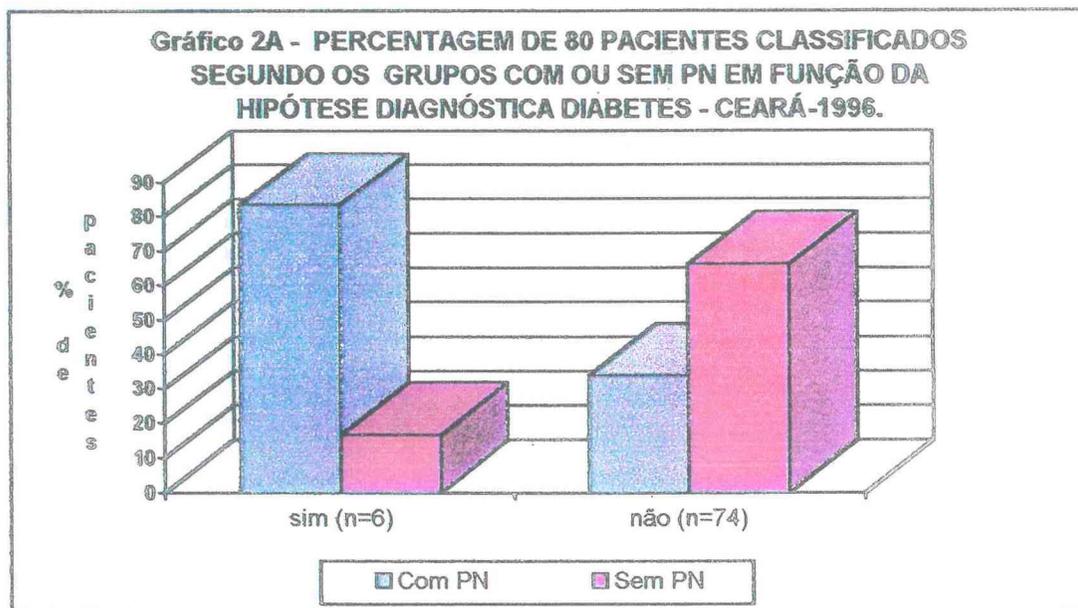
Assim, pela tabela 1A e gráfico 1A, nota-se que, no grupo com hipótese diagnóstica de AVC, 88,9% deles adquiriram PN e no grupo com outras hipóteses diagnósticas, apenas 22,6% adquiriram PN.

Note que o "Odds ratio" (OR) de adquirir PN no grupo dos pacientes com hipótese diagnóstica AVC, comparado ao grupo com outras hipóteses diagnósticas é 27,4 ou seja, aumenta em 27,4 vezes a chance de adquirir PN. Para este OR, o intervalo de confiança é [5,62 - 133,96], com um coeficiente de confiança de 95%.

Tabela 2A - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo os Grupos Com ou Sem PN em Função da Hipótese Diagnóstica Diabetes - Ceará - 1996

Grupo	Diabetes			
	Sim		Não	
	nº de pacientes	%	nº de pacientes	%
Com PN	5	83,3	25	33,8
Sem PN	1	16,7	49	66,2
Total	6	100,0	74	100,0

Fisher $p \geq 0,0257$



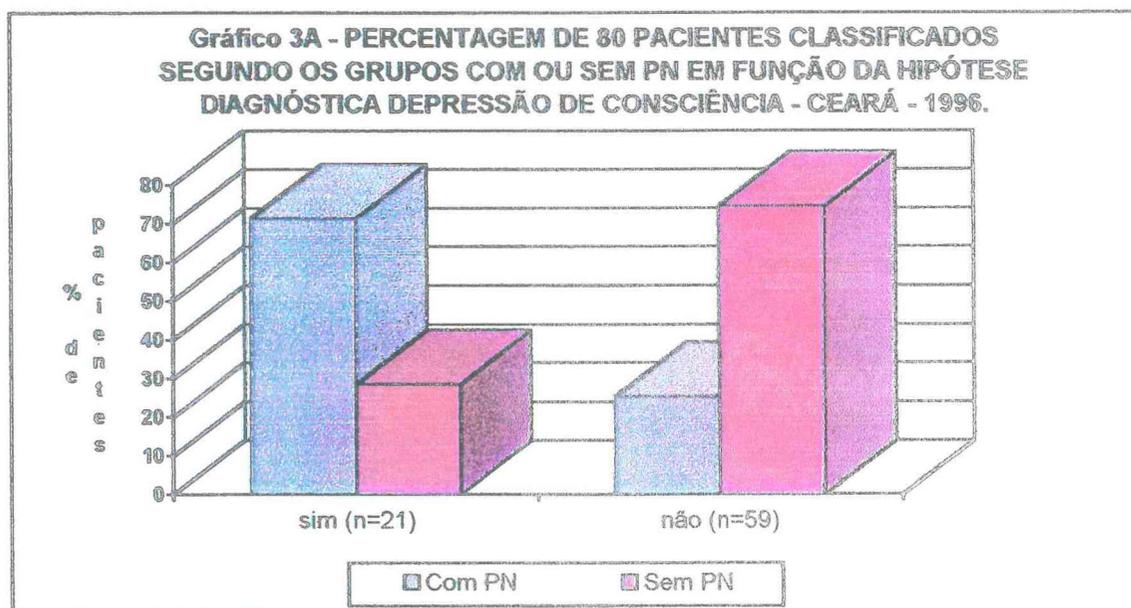
Assim, pela Tabela 2A e gráfico 2A, observa-se que, no grupo cuja hipótese diagnóstica é diabetes 83,3% deles adquiriram PN e, no grupo de outras hipóteses diagnósticas, apenas 33,8% adquiriram PN.

Note que o OR de adquirir PN no grupo dos pacientes com hipótese diagnóstica diabetes comparado ao grupo com outras hipóteses diagnósticas é 9,8 ou seja, aumenta em 9.8 vezes a chance de adquirir PN. Para este OR o intervalo de confiança é [1,08 -88,48], com coeficiente de confiança de 95%.

Tabela 3A - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo os Grupos Com ou Sem PN em Função do Diagnóstico Depressão de Consciência - Ceará -1996

Grupo	Depressão de Consciência			
	Sim		Não	
	nº de pacientes	%	nº de pacientes	%
Com PN	15	71,4	15	25,4
Sem PN	6	28,6	44	74,6
Total	21	100,0	59	100,0

$X^2=13,9854$, $p \geq 0,00018$



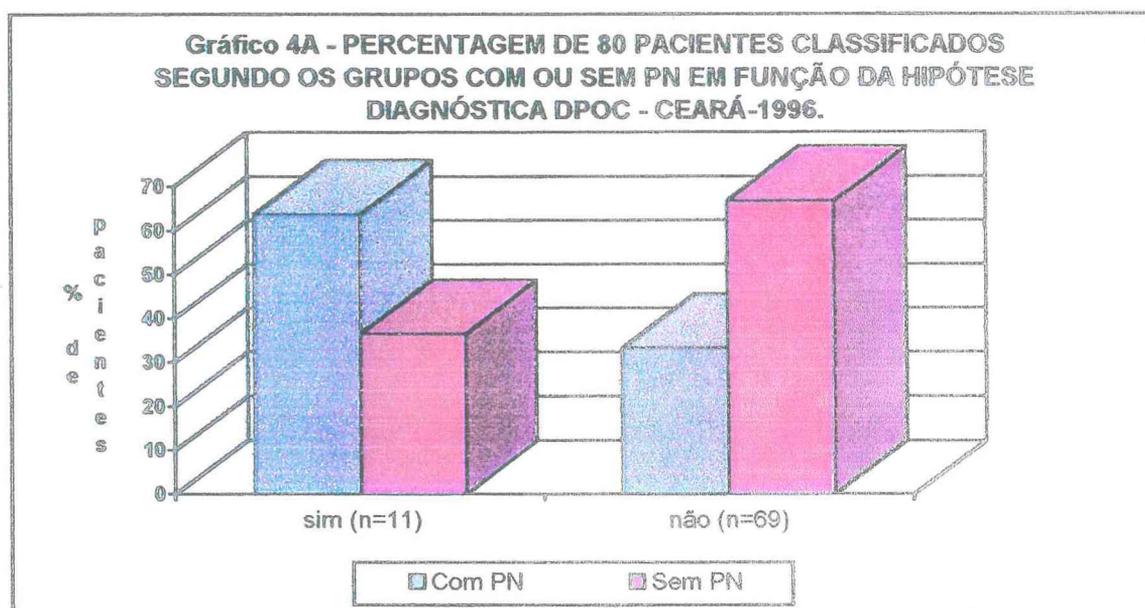
Assim, pela tabela 3A e gráfico 3A, note que, no grupo cuja o diagnóstico é depressão de consciência, temos que 71,4% deles adquiriram PN e no grupo com outras hipóteses diagnósticas, apenas 25,4% adquiriram PN.

Note que o OR de adquirir PN no grupo dos pacientes com diagnóstico de depressão de consciência comparado ao grupo com outras causas de internamento é de 7,3 ou seja, aumenta em 7,3 vezes a chance de adquirir PN. Para este OR o intervalo de confiança é [2,41 - 22,33], com coeficiente de confiança de 95%.

Tabela 4A - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo os Grupos Com ou Sem PN em Função do Diagnóstico DPOC - Ceará -1996

Grupo	DPOC			
	Sim		Não	
	nº de pacientes	%	nº de pacientes	%
Com PN	7	63,6	23	33,3
Sem PN	4	36,4	46	66,7
Total	11	100,0	69	100,0

Fisher $p \geq 0,0905$



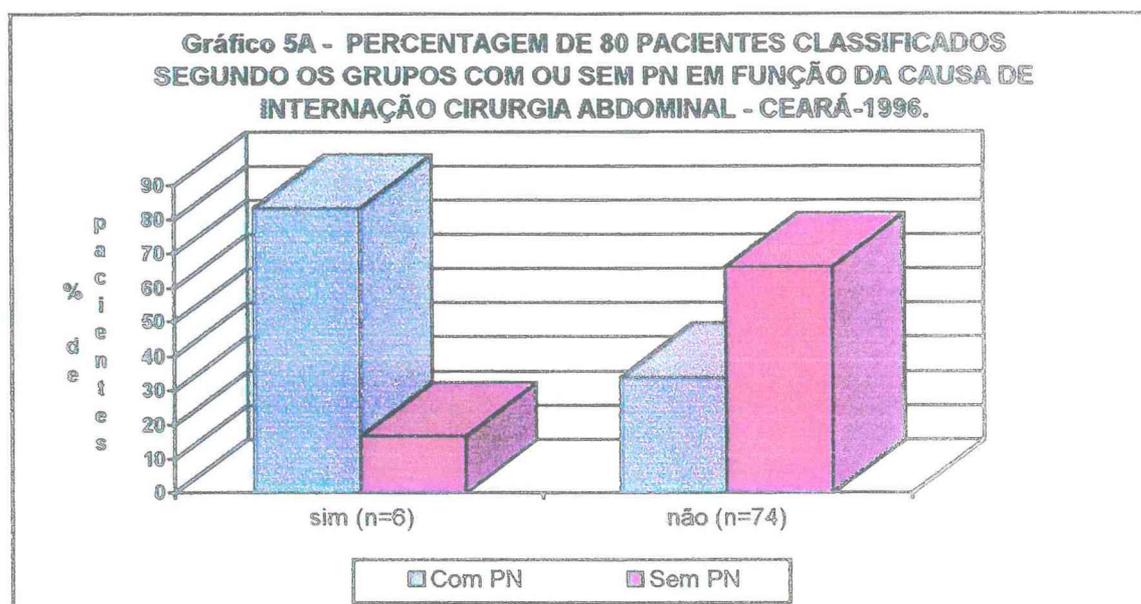
Assim, pela tabela 4A e gráfico 4A, segundo os dados observados, 63,6% dos pacientes portadores de DPOC tiveram PN, enquanto apenas 33,3% dos pacientes não portadores de DPOC tiveram PN.

Note que o OR do indivíduo adquirir PN em função do diagnóstico DPOC quando comparada com outros diagnósticos é 3,5. Contudo, para este OR o intervalo de confiança é [0,93 - 13,19], com um coeficiente de confiança de 95%.

Tabela 5A - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo os Grupos Com ou Sem PN em Função da Causa de Internação Cirurgia Abdominal - Ceará -1996

Grupo	Cirurgia Abdominal			
	Sim		Não	
	nº de pacientes	%	nº de pacientes	%
Com PN	5	83,3	25	33,8
Sem PN	1	16,7	49	66,2
Total	6	100,0	74	100,0

Fisher $p \geq 0,0257$



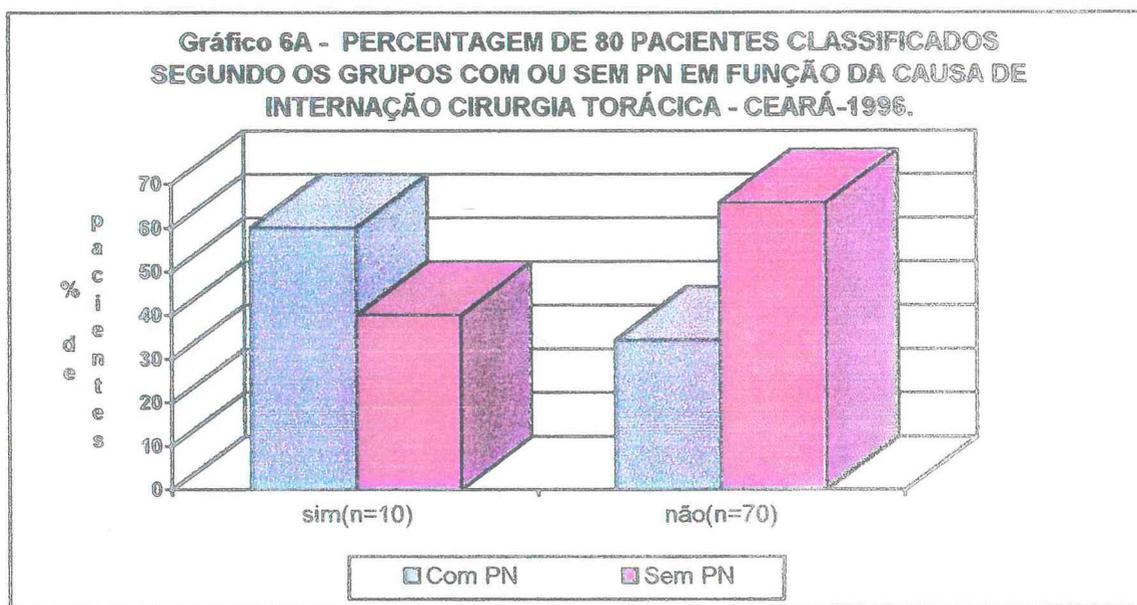
Assim, pela tabela 5A e gráfico 5A, observa-se que 83,3% dos paciente submetidos a cirurgia abdominal tiveram PN enquanto apenas 33,8% dos pacientes que não se submeteram a este procedimento apresentam PN.

Note que o OR do indivíduo adquirir PN em função da internação por Cirurgia Abdominal quando comparado com outras causas de internamento é 9,8 ou seja, a chance de adquirir PN aumenta em 9,8 vezes. Para este OR o intervalo de confiança é [1,09- 88,48], com coeficiente de confiança de 95%.

Tabela 6A - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo os Grupos Com ou Sem PN em Função da Causa de Internação Cirurgia Torácica - Ceará -1996

Grupo	Cirurgia Torácica			
	Sim		Não	
	nº de pacientes	%	nº de pacientes	%
Com PN	6	60,0	24	34,3
Sem PN	4	40,0	46	65,9
Total	10	100,0	70	100,0

Fisher $p \geq 0,1640$



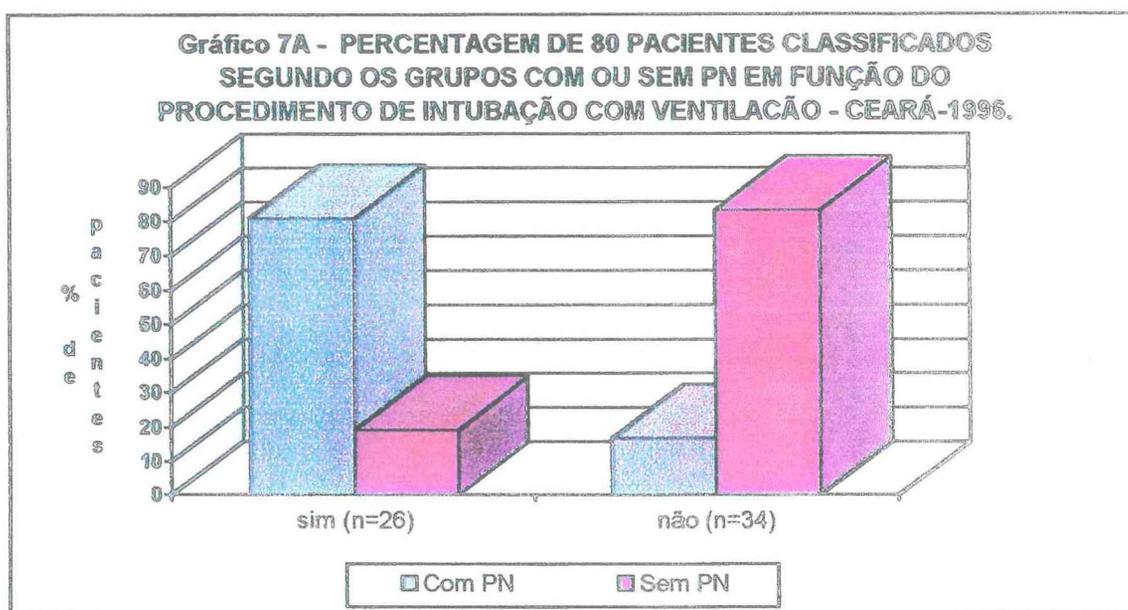
Assim, pela tabela 6A e gráfico 6A, segundo os dados observados, nada nos leva a crer que o paciente adquirir PN hospitalar depende dele ter sido internado por Cirurgia Torácica ou não.

Note que o OR do paciente adquirir PN em função da internação por Cirurgia Torácica comparada com outras causas de internamento é 2,8. Contudo, para este OR, o intervalo de confiança é [0,74 - 11,18], com coeficiente de confiança de 95%.

Tabela 7A - Distribuição dos 80 Pacientes Segundo os Grupo Com ou Sem PN em Função do Procedimento de Intubação com Ventilação - Ceará -1996

Grupo	Intubação com Ventilação			
	Sim		Não	
	n° de pacientes	%	n° de pacientes	%
Com PN	21	80,8	9	16,7
Sem PN	5	19,2	45	83,3
Total	26	100,0	34	100,0

$$\chi^2=30,77; p\geq 0,0000$$



Assim, pela tabela 7A e gráfico 7A, a distribuição dos pacientes segundo o grupo com ou sem PN mostra que 80,8% dos pacientes submetidos a intubação com VM apresentaram PN, enquanto apenas 16,7% dos pacientes que não necessitaram de VM apresentaram PN.

Note que o OR do paciente adquirir PN em função de ter sido intubado com ventilação, quando comparado com o não intubado com ventilação é 21, ou seja, aumenta em 21 vezes a chance de adquirir PN. Para este OR o intervalo de confiança é [6,26 - 70,40] com 95% de coeficiente de confiança.

8. ANEXOS - 2

FICHA PROTOCOLAR

Unidade Hospitalar: _____

Data: _____

Brontoscopista: _____

Nome do Paciente: _____

Idade: _____

Prontuário: _____

Diagnóstico Provável: _____

Gram:

*Polimorfonucleares +++ () >25PMN/campo
 ++ () 10-25 PMN/campo (observar 50
 + () 1-10PMN/campo campos)
 ZERO() <1PMN/campo

*Bactérias

	Homogênea()	Heterogênea()	
G+()G-()	+++ ()	>10 microorganismos/campo	
G+()G-()	++ ()	1-10microorganismos/campo	
G+()G-()	+ ()	<1microorganismo/campo	
	ZERO()	nenhum microorganismo/campo	

FUNGO()

*Microorganismos intracelulares +++ () >5% de PMN contendo bactérias.
 ++ () >1-5% de PMN contendo bactérias
 + () =1% de PMN contendo bactérias.
 ZERO() 0% de PMN contendo bactérias.

*Células Cilíndricas Ciliadas SIM() NÃO()

*Células Epiteliais Escamosas () >10 células epiteliais/campo
 () < 10 células epiteliais/campo.

*Macrófago alveolar SIM() NÃO()

*Fibra de Elastina SIM() NÃO()

Cultura:

Crescimento de colônias SIM() NÃO()
 Homogênea() ()
 Heterogênea() ()

MICROORGANISMOS.	>= 10 ¹ <= 10 ⁴	>10 ⁴ <=10 ⁵	>10 ⁵
1)			
2)			
3)			

Unidade Hospitalar

Data :

Broncoscopista :

Nome do Paciente :

Idade :

Prontuário :

Diagnóstico Provável :

Data da PN :

	Sim	Não	
Febre :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Leucocitose :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Infiltrado Pulmonar ao Rx :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Escarro Purulento :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DPOC :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Depressão de Consciência :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Data :
Cirurgia Torácica :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Data :
Cirurgia Abdominal :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Data :
Uso de Bloqueador H ₂ :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Data de início :
Uso de Antiácido :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Data de início :
Uso de Sonda Nasogástrica :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Data de início :
Intubado :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Data de início : Data final :
Intubado com ventilação mecânica :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Data de início ; Data final :
Uso de Antibiótico :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Qual ?

Resposta a antibióticoterapia instituída

: Sim

Não

Alta : Sim Não

Óbito : Sim Não

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMERICAN THORACIC SOCIETY. Hospital-acquired pneumonia in adult: diagnosis assessment of severity, initial antimicrobial therapy and preventative strategies: a consensus statement. Am. J. Respir. Crit. Care Med., v.153, p.1711-1725, 1995.
- ANDREWS, C.P., COALSON, J.J., SMITH, J.D., JOHANSON, W.G.Jr. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute diffuse lung injuries. Chest, v.80, p.254-258, 1981.
- ATHERTON, S.T., WITH, D.J. Stomach as source of bacteria colonizing respiratory tract during artificial ventilation. Lancet, v.2, p.968-969, 1978.
- BARREIRO, B., DORCA, J., CATALA, I. Protected bronchoalveolar lavage with balloon-tipped catheter in diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Am. Rev. Respir. Dis., v.147, p. A39, 1993.
- BARTLETT, J.G., O'KEEF, P., TALLY, F.P., LOUIE, T.J., GORBACH, S.L. Bacteriology of hospital-acquired pneumonia. Arch. Intern. Med., v. 146, p.868- 871, 1986.
- BASELSKI, V., TOROKY, E.M., COALSON, J.J., GRIFFIN, P.J. The standardization of criteria for processing and interpreting laboratory specimens in patient with suspected ventilator associated pneumonia. Infect. Control. Hosp. Epidemiol., v.13, p.657- 666, 1992.
- BASELSKI, V. Microbiologic diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Infect. Dis. Clin. North. Am., v.7, p.331-356, 1993.
- BAUGHMAN, R.P., DOHN, M.N., LONDON, R.G., FRAME, P.T. Bronchoscope with bronchoalveolar lavage in tuberculosis and fungal infection. Chest, v.99, p.92-97, 1991.
- BERGER, R., ARANGO, L. Etiologic diagnosis of bacterial nosocomial pneumonia in seriously ill patients. Crit. Care Med., v.13, p.833-836, 1985.
- BONTEN, M.J.M., GAILLARD, A.C., TIEL, V.H.F., SMEETS, W. G.H., GEEST, D.V.S., STOBBERING, E.E. The stomach is not source for colonization of the upper respiratory tract and pneumonia in ICU patients. Chest, v.105, p. 878-884, 1994.

- BREWER, S.C., WUNDERINK, G.R., JONES, C.B., LEPPER, K.U.Jr.
Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute diffuse lung injuries. Chest, v. 109, p.1019-1029, 1996.
- BROUGHTON, W.A., MIDDLETON, R., KIRPATRICA, M., BASS, J.
Escovagem broncoscópica com espécime protegido e lavagem bronchoalveolar no diagnóstico de pneumonia bacteriana. Inf. Dis. Clin. North. Am., v. 3, p.467-483, 1991.
- BRYAN, S.C., REYNOLDS, L.K. Bacteremia nosocomial: análise de 1972 episodes from a single metropolitan area. Am. Rev. Respir. Dis., v.129, p.668-671, 1984.
- CAMERON, L.J., ZUIDERMA, D.G. Aspiration pneumonia: magnitude and frequency of the problem. JAMA, v.219, p.1194-1196, 1972.
- CASTELLA, J., PUZO, C., AUSIN, V., JOLIS, R., QUINTANA, E., GARCIA, E., RODRIGUES, G., CORNUDELLA, R. Diagnosis of bacterial pneumonia with a method of protected bronchoalveolar lavage. Eur. Respir. J., v.4, p.407s, 1991.
- CASTRO, R.F., SOLA, J., ELCIRAZ, R. Quantitative cultures of protected brush specimens and bronchoalveolar lavage in ventilated patients without suspected pneumonia. Am. J. Respir. Crit. Care. Med., v.149, p.320-323, 1994.
- CELIS, R., TORRES, A., GATELL, M.J., ALMELA, M., ROISIN, R.R., VIDAL, A.A. Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. Chest, v. 93, p.318-324, 1988.
- CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Guideline for prevention of nosocomial pneumonia. Respir. Care, v.39, p.1191-1236, 1994.
- CHASTRE, J., FAGON, Y.J., LAMER, C. Procedures for the diagnosis of pneumonia in ICU patients. Intensive. Care. Med., v.18, p.510-517, 1992.
- CHASTRE, J., FAGON, Y.J., SOLER, P., BORNET, M., DOMART, Y., TROUILLET, L.J., GILBERT, C., HANCE, J.A. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in intubated patients undergoing ventilation: comparison of the usefulness of bronchoalveolar lavage and the protected specimen brush. Am. J. Med., v.85, p.499-505, 1988.
- CHASTRE, J., FAGON, Y.J., BORNET-LESCO, M., CALVAT, S., DOMBERT, M.C., KHAM, R.A., BASSET, F., GILBERT, C. Evolution of bronchoscopic techniques for diagnosis of nosocomial pneumonia. Am. J.

Respir. Crit. Care Med., v.152, p.231-240, 1995.

CHASTRE, J., VIAN, F., BRAUN, P., PIERRE, J., DANGER, M.C., BOUCHAMA, A., AKEBI, A., GILBERT, C. Prospective evolution of the protected specimen brush for the diagnosis of pulmonary infections in ventilated patients. Am. Rev. Resp. Dis., v.130, p.924-929, 1984.

COALSON, J.J. The pathology of nosocomial pneumonia. Clin. Chest Med., v.16, p 13-28, 1995.

COOK, D.J., BRUN-BUISSON, C., GYATT, G.H., SIBBALDIW, W.J. Evolution of new diagnostic technologies: bronchoalveolar lavage and the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Crit. Care Med., v. 22, p.1314-1322, 1994.

CRAVEN, D.E., GOULART, T. A., MAKE, B. A. Contaminated condensate in mechanical ventilator circuits - risk factor for nosocomial pneumonia ?. Am. Rev. Resp. Dis., v.129, p. 625- 628, 1984.

CRAVEN, D.E., KUNCHES, L.M., KILINSKY, V., LICHTENBERG, D.A., MAKE, B.J., Mc CABE, W.P. Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. Am Rev. Respir. Dis., v.133, p.791-796, 1986.

CRAVEN, E.D., STEGER, A.K., BARBER, W.T. Preventing nosocomial pneumonia: state of the art and perspective for the 1990s. Am. J. Med., v. 91(supply 38), p.44S-53S, 1991.

CROCE, M.A., FABIAN, T.C., SCHURR, J.M., BOSCARINO, R., PRITCHARD, E.F., MINARD, C., PATTON, H.J., KUDSK, A.K. Using bronchoalveolar lavage to distinguish nosocomial pneumonia from systematic inflammatory response syndrome: a prospective analyze. J. Trauma, v.39, p.1134-1140, 1995.

CROCE, M.A., FABIAN, T.C., SKAW, B., STEWART, R.M., PRITCHARD, F.E., MINARD, G., KUDSK, K.A., BALSEKI, V.S. Analysis of charges associated with diagnosis of nosocomial pneumonia: can routine bronchoscope be justified ?. J. Trauma, v.37, p.721-72, 1994.

CROSS, S.A., ROUP, B. Role of respiratory assistance device in endemic nosocomial pneumonia. Am. J. Med., v. 70, p.681-685, 1981.

DAL NOGARE, A.R., TOEWS, G.B., PIERCE, A.K. Increased salivary elastase precedes gram-negative bacillary colonization in postoperative patients. Am. Rev. Resp. Dis., v. 135, p.671-675, 1987.

- DRASAR, S.B., SHINEN, M., MCLEOD, M.G. Studies on the intestinal flora: the bacterial flora of the gastrointestinal tract in healthy and achlorhydric persons. Gastroenterology, v. 56, p.71-79, 1969.
- DAWSON-SAUNDER, B. Basic of clinical bioestatistica, New York, Prentice- Hall, 1994.
- DRINKS, R.M., CRAVEN, E.D., CELLI, R.B., MANNING, M., BURKE, A.R., GAVIN, M.G., KUNCHES, M.L., FARBER, W.H., WEDEL, A.S., McCABE, R.W. Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers. New. Eng. J. Med., v.317, p.1376-1382, 1987.
- Du MOULIN, G.C., PATERSON, D.G., WHITE, J.H., LISBON, A.
Aspiration of gastric bacteria in antacids-treated patients a frequent cause of postoperative colonization of the airway. Lancet, v. 2, p.242-245, 1982.
- DUONOWITZ, L.G., PAGE, M.C., MILEM, B.L, GUENTHNER, S.H.
Alteration of normal gastricreceiving antacid and cimetidine therapy. Infect. Control., v. 7, p. 23-26, 1986.
- EISENACH, K.D., SIFFORD., M.D., CAVE, M.D. et al. -Detection of Mycobacterium Tuberculosis in sputum sample using polimerase chain reaction. Am. Rev. Respir. Dis., v. 144, p.1160, 1991.
- EMORI, T.G., GAYNES, R.P. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. Clin. Microbiol. Rev., v.6, p. 428-442, 1993.
- FAGON, J.Y., CHASTRE, J., HANCE, A.J., GUIGUET, M., TROUILLET, J.L., DOMART, Y., PIERRE, J., GILBERT, C.
Detection of nosocomial lung infection ventilated patients: use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques in 147 patients. Am. Rev. Respir. Dis., v. 138, p.110-116, 1988.
- FAGON, Y.J., CHASTRE, J., HANCE, J.A., DAMART, Y., TROUILLET, L.J., GILBERT, C. Evaluation of clinical judgment in the identification and treatment of nosocomial pneumonia in ventilated patients. Chest, v.103, p.547-553, 1989.
- FAGON, Y.J., CHASTRE, J., HANCE, J.A., MONTRAVERS, P., NOVARA, A., GILBERT, C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: cohorts study evaluation attributable mortality a hospital stay. Am. J. Med., v. 94, p. 282-287, 1993.

- FOSSIECK, B.E.Jr., PARKER, R.H., COHEN, M.H., KANE, R.C.
Fiberoptic bronchoscopy and culture of bacteria from the lower
respiratory tract. Chest, v.72, p.5-9, 1977.
- GEORGE, L.D. - Nosocomial pneumonia. In: MAYHALL, G.C. (Ed.)
Hospital epidemiology and infection control. Galveston. Williams &
Wilkins, 1996. p. 175-195.
- GRIFFIN, J.J., MEDURI, U.G. New approaches in the diagnosis of
nosocomial pneumonia. Med. Clin. North Am., v. 78, p.1091-1121, 1994.
- GUERRA, L.F., BAUGHMAN, R.P. Use of bronchoalveolar lavage to
diagnose bacterial pneumonia in mechanically ventilated patients. Crit.
Care. Med., v. 18, p.169-173, 1990.
- HAMER, D.H., BARZA, M. Prevention of hospital acquired pneumonia in
critically ill patients. Antimicrob. Agent Chemother., v. 37, p.931-938,
1993.
- HORAN, T.C., WHITE, J.W., JARVIS, W.R., EMORI, T.G., CULVER,
D.H., MUNN, V.P., HUGHES, J.M. Nosocomial infection surveillance.
MMWR, v.35, n.1ss, p.17ss-29ss, 1984.
- HUXLEY, J.E., VIROSLAV, J., GRAY, R.W., PIERCE, K.A. Pharyngeal
aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness.
Am. J. Med., v.64, p.564-568, 1978.
- JIMENEZ, P., SALDIAS, F., MENESES, M., SILVA, M.E., WILSON,
M.G., OTTH, L. Diagnostic Fiberoptic bronchoscopy in patients with
community-acquired pneumonia. Comparison between bronchoalveolar
lavage and telescoping plugged catheter cultures. Chest, v.103,
p.1023-1027, 1993.
- JOHANSON, G.W., PIERCE, K.A., SANFORD, P.J. Changing pharyngeal
bacterial flora of hospitalized patients. New. Eng. J. Med., v. 281, p.1137-
1140, 1960.
- JOHANSON, W.C.Jr., PIERCE, A.K., SANFORD, J.P., THOMAS, G.D.
Nosocomial respiratory infections with gram- negative: the significance of
colonization of the respiratory tract. Ann. Int. Med., v.77, p.701-706,
1972.
- JOHANSON, W.C.Jr., SEIDENFELDE J.J., GOMEZ, P., SANTOS, R.L.,
COALSON, J.J. Bacteriologic diagnosis of nosocomial
pneumonia following prolonged mechanical ventilation. Am. Rev. Respir.
Dis., v.137, p.259-264, 1988.

- JOSHI, N., LOCALIO, R.A., HAMORY, H.B. A predictive risk index for nosocomial pneumonia in the intensive cares unit. Am. J. Med., v.93, p.135-141, 1992.
- KAN, W.F., JONES, M.J. Diagnosing bacterial respiratory infection by bronchoalveolar lavage. J. Infect. Dis., v.155, p. 862-869, 1987.
- KIRKPATRIC, M.B., BASS, J.B.Jr. Quantitative bacterial culture of bronchoalveolar lavage fluids and protected brush catheter specimen from normal subject. Am. Rev. Respir. Dis., v.139, p.546-548 , 1989.
- KOLLEF, H.M. - Ventilator-associated pneumonia: a multivariate analyze. JAMA, v.270, p.1965-1970, 1993.
- LAMBERT, R.S., VENEN, L.E., GEORGE, R.B. Comparison of tracheal aspirate and protected brush catheter specimens for identifying pathogenic bacterial in mechanically ventilated patients. Am. J. Med. Sci., v.297, p.377-382 , 1989.
- LOURIA, D.B., KANIMSKI, T. The effects of from antimicrobial drug regimen on sputum superinfection in hospitalized patients. Am. Rev. Respir. Dis., v. 85, p.619-665, 1962.
- LOWRY, F.D., CARLISLE, F.S., ADAMS, A. FRENER, C. The incidence of nosocomial pneumonia following in endotracheal intubation. Infect. Control., v.8, p.245-248 , 1987.
- MACKOWIAK, P.A., MARTIN, R.M., JONES, S.R., SMITH, J.W. Pharyngeal colonization by gram-negative bacilli in aspiration-prone persons. Arch Intern. Med., v.138, p.1224-1227, 1978.
- MAULDIN, G.L. ; MEDURI, G.U. ; WUNDERINK, R.G. et al. Causes of fever and pulmonary infiltrates in mechanically ventilated patients. Am. Rev. Respir. Dis., v.143, p.a109, 1991.
- MEDURI, G.U. WUNDERINK, R.G., LEPPER, K.U., BEALS, D.H. Management of bacterial pneumonia in ventilated patients. Protected bronchoalveolar lavage as a diagnostic tool. Chest , v. 101, p.500-508, 1992.
- MEDURI, U.G., BEALS, H.D., MAIJUB, G.A., BASELSKI, V. Protected bronchoalveolar lavage: a new bronchoscopic technique to retrieve uncontaminated distal airway secretions. Am. Rev. Respir. Dis., v. 143, p.855-864 , 1991.

- MONTGOMERY, D. Design and analysis of experiments. 3. Ed. New York, John Wiley, 1991.
- NIDERMAN, S.M., MERRIL, W.W., FERRANTI, D.R., PAGANO, M.K., PALMER, B.L., REYNOLDS, Y.H. Nutritional status and bacterial binding in the lower respiratory tract in patients with chronic tracheostomy. Ann. Intern. Med., v. 100, p.795-800, 1984.
- NIEDERMAN, M.S., MANTOVANI, R., SCHOCH, P., PAPAS, J., FEIN, A. M. Patterns and route of trachea-ventilated patients: the role of nutritional status in colonization of the lower airway by *Pseudomonas sp.* Chest, v.95, p.155-161, 1989.
- PALLOU, M. H., HAWKINS, L.E., BONER, R.J. Diagnosis of bacterial pulmonary infections with quantitative protected catheter culture obtained during bronchoscopy. J.Clin. Microbiol., v.17, p.255-259, 1993.
- PANUTI, C., GINGRICH, R., PFALLER, A.M., KAO, C., WENZEL, P.R. Nosocomial pneumonia in patients having bone marrow transplant: attributable mortality and risk factors. Cancer, v. 69, p. 2653-2661, 1992.
- PIERCE, K.A., SANFORD, P.J., THOMAS, D.C., LEONARD, J.S. Long-term evaluation of decontamination of inhalation-therapy equipment and occurrence of necrotizing pneumonia. New. Eng. J. Med., v.282, p.528-530, 1970.
- PINGLETON, K.S., HINTHORN, R.D., LIU, C. Enteral nutrition in patients receiving mechanical ventilation: multiple source of tracheal colonization include the stomach. Am. J. Med., v. 80, p.827-832, 1986.
- PRIEBE, H.J., SKILMAN, J.J., BUSHNELL, L.S., LONG, P.C., SILEN, W. Antacid versus cimetidine in preventing acute gastrointestinal bleeding. N. Engl. J. Med., v.302, p.426-430, 1992.
- PURGIN, J., AUCKENTHALER, R., MILI, N., JANSSENS, P.J., LEW, D., SUTER, M.P. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. Am. Rev. Respir. Dis., v. 143, p. 1121-1129, 1991.
- REHM, S.R., GROSS, G.N., PIERCE, A. K. Early bacterial clearance from murine lungs. Species-dependent phagocyte response. J. Clin. Invest., v. 66, p.194-199, 1980.
- REINARZ, A.J., PIERCE, K.A., MAYS, B.B., SANFORD, P.J. The potential role of inhalation therapy equipment in nosocomial pulmonary

- infection. J. Clin. Invest., v.44, p. 831-839, 1965.
- REYNOLDS, H.Y. Bacterial adherence to respiratory tract mucous: a dynamic interetion leading to colonization. Semin. Respir. Infect., v. 2, p. 8-19, 1987.
- RHAME, F.S. ; STREIFEL, A. J. ; KERSEY, J.H. ; McGLAVE, P.B. Extrinsic risk factors for pneumonia in the patients at high risk for infection. Am. J. Med., v.118, p.49-53, 1984.
- SALATA, A.R., LEDERMAN, M.M., SHLAES, M.D., JACOBS, R. M., ECKSTEIN, E., TWEARDY, D., TOOSI, Z., CHMIELEWSKI, R., MARINO, J., KING, H.C., GRAHAM, C.R., ELLNER, J.J. Diagnosis of nosocomial pneumonia in intubated, intensive care unit patients. Am. Rev. Respir. Dis., v.135, p.426-432, 1987.
- SHEPHERD, D., LYNCH, K., WILSON, R. et al - Diagnosis of pneumonia in patients with adult respiratory distress syndrome. Chest, v. 98, p. 45, 1988.
- SHLAES, D.M., LEDERMAN, M.M., CHINIELEWSK, R., TWEARDY, D., KRAUSE, C., SAFFAI, C. - Sputum elastin fibers and the diagnosis of necrotizing pneumonia. Chest, v. 85, p.763-766, 1984.
- SOARES, I.F.J., BARTMAN, F.C. Métodos estatísticos em medicina e biologia. In: COLÓQUIO BRASILEIRO DE MATEMÁTICA, 14.
- SPRAY, S.B., ZUIDEMA, G.D., CAMERON, J.L. Aspiration pneumonia. Am. J. Surg. v. 131, p. 701-703, 1976.
- STEVENS, R.M., TERE, D., SKLMAN, J.J., FENGOLD, D.S. Pneumonia in an intensive care unit. Arch. Intern. Med., v.134, p.106-111, 1974.
- STOVER, D.E., ZAMAN, M.B., HAJDU, S.L., LANGER, M., GOLD, J., ARMSTRONG, D. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates in the immunosuppressive host. Ann. Intern. Med., v.101, p. 1-7, 1984.
- THORPE, E.J., BAUGHMAN, P.R., FRAME, T.P., WESSELER, A. T., STANECK, L.J. Bronchoalveolar lavage for diagnosing actual bacterial pneumonia. J. Infect. Dis., v.150, p. 859-861, 1987.
- TILLOTSON, J.R., FINLAND, M. Bacterial colonization and clinical superinfection of the respiratory tract complicating antibiotic treatment of pneumonia. J. Infec. Dis., v.199, p.597-624, 1969.
- TILTON, R.C., DIAS, F., KIDD, H., RYAN, R.W. DNA probe versus

culture for detection of *Mycoplasma pneumonia* in clinical specimens. Diagn. Microbiol. Infect. Dis., v.10, p.109-112, 1988.

TORRES, A., DeLABELLACASA, J.B., XAUBERT, A.E., GONZALES, J., ROISIN, R.R., ANTA, M.T.J., VIDAL, A.A. Diagnostic value of quantitative cultures of bronchoalveolar lavagem and telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia. Am. Rev. Respir. Dis., v. 140, p.306-311 1989.

TORRES, A., EL-EBIARY, M., GONZALES, J., FERRER, M., PUIG de LA BELLACASA, J., VENÉ, A., MATOS, A., RODRIGUEZ-ROSIN, A. Gastric and pharyngeal flora in nosocomial pneumonia acquired during mechanical ventilation. Am. Rev. Respir. Dis., v.148, p. 352-357, 1993.

VALENTI, M.W., TRUDELL, G.R., BENTLE, W.D. Factors predisposing to oropharyngeal colonization with gram-negative bacilli in the aged. New Eng. J. Med. v. 298, p.1108-1111, 1978.

VILLER, D., DERRIENNIC, M., RAFFI, F., GERMAND, P., BARON, D., NICOLAS, F. COURTIEU, A. L. Reability of the bronchoscopic protected catheter brush in intubated and patients. Chest, v. 88, p.527-531, 1985.

VIOLAN, S.J., CASTRO, R.F., LUNA, C.J., BENITEZ, B.A., ALONSO, M.L.J. Comparative efficacy of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheter in the diagnosis of pneumonia in mechanically ventilated patients. Chest, v.103, p.386-390, 1993.

VIOLAN, S.J., CASTRO, R.F., REY, A., GONZALEZ, M.C.J., NAVARRO, C.P. Usefulness of microscopic examination of intracellular organisms in lavage fluid in ventilator-associated pneumonia. Chest, v.106, p. 889-894, 1994.

WARNER, D.O., WARNER, M.A., DIVERTIE, M.B. Open lung biopsy in patients with diffuse pulmonary infiltrates and acute respiratory failure. Am. Rev. Resp. Dis., v.137, p.90, 1988.

WHITE, R., DILWORTH, P. Pneumonia in hospital. Br. J. Dis.Chest., v.82, p.121-126, 1988.

WIMBERLEY, N., WILLIEY, S., SULIVAN, N., BARTLETT, J.G. Antibacterial properties of lidocaina. Chest, v.76, p.37-40, 1979.

WIMBERLY, N., FALING, L.J., BARTLETT, J.G. A Fiberoptic bronchoscopy technique obtain uncontaminated lower airway secretions for bacterial culture. Am. Rev. Respir. Dis., v.119, p. 337-343, 1979.

WOLLSCHALAGER, M.C., KHAN, A.F., KHAN, A. Utility of radiography and clinical features in the diagnosis of community-acquired pneumonia. Clinic. Chest. Med., v.8, p.393- 404, 1987.

WUNDERINK, R.G., WOLDENBERG, L.S., ZEISS, J., DAY, C.M., CLEMINS, J. LACHER, D.A. The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. Chest , v.101, p. 458-463 , 1992.