

# INFECÇÃO EM UTI

*INFECTION IN THE CRITICALLY ILL PATIENT*

Cid Marcos Nascimento David

Docente do Departamento de Clínica Médica e Coordenador da Pós-graduação em Medicina Intensiva da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro; Presidente da Associação de Medicina Intensiva Brasileira.

**CORRESPONDÊNCIA:** Dr. Cid Marcos Nascimento David— R. Guilhermina Guinle, 170/701 - CEP: 22260-070 - Rio de Janeiro; RJ. E-mail: philipe@unisys.com.br.

DAVID CMN. Infecção em UTI. **Medicina, Ribeirão Preto**, 31: 337-348, jul./set. 1998.

**RESUMO:** As infecções, de origem comunitária ou nosocomial, constituem-se numa das principais causas de mortalidade dos pacientes críticos, internados nas Unidades de Terapia Intensiva. O aumento de sua incidência e o aparecimento de potentes mecanismos de virulência por parte dos microorganismos têm sido relacionados ao incremento da resistência desses microorganismos aos antibióticos de largo espectro. Este artigo revisa alguns dos aspectos que envolvem as diferentes infecções, apresentadas pelos pacientes críticos, assim como aborda as controvérsias sobre a antibioticoterapia, utilizada no combate dos patógenos mais frequentes.

**UNITERMOS:** Infecção. Antibióticos. Infecção Hospitalar. Infecções Comunitárias Adquiridas. Unidade de Terapia Intensiva.

## 1. INTRODUÇÃO

A infecção é manifestação frequente no paciente grave, internado na Unidade de Terapia Intensiva. O paciente pode ter infecção de origem comunitária, isto é, já presente ou incubada na época da admissão hospitalar, ou nosocomial, definida pelo aparecimento após quarenta e oito (48) horas de internação. As infecções nosocomiais podem ainda ser consideradas precoces, quando surgem nas primeiras noventa e seis (96) horas de internação, ou tardias, quando, geralmente, está envolvido um processo de colonização microbiana por patógenos hospitalares. Cerca de 5% dos pacientes hospitalizados nos Estados Unidos (USA) adquirem infecções nosocomiais, variando com as características do hospital e o tipo de serviço. Grandes hospitais universitários têm mais infecção do que pequenos hospitais não universitários, principalmente nos serviços cirúrgicos (1). As infecções mais frequentes são urinárias (35 a 45%), feridas cirúrgicas e pneumonias (10 a 25%).

Os métodos invasivos, como a cateterização urinária, a intubação traqueal, a ventilação mecânica e cateteres intravasculares são responsáveis por grande número das infecções. As bacteremias podem ser secundárias a uma determinada infecção ou primárias (cerca de 25%) e sem fonte identificada, mas, frequentemente, relacionadas a método invasivo, como os cateteres intravasculares, arteriais ou venosos, centrais ou periféricos, e nutrição parenteral<sup>(1)</sup>. Os patógenos mais comuns, isolados em bacteremias são *S. aureus*, *S. epidermidis* e bacilos Gram-negativos, além dos fungos.

A pneumonia é infecção comum na Unidade de Terapia Intensiva, podendo ser de origem comunitária ou nosocomial. Estatísticas internacionais mostram que a pneumonia nosocomial ocorre em cinco (5) a dez (10) casos, em mil (1000) internações hospitalares e aumenta de seis (6) a vinte (20) vezes em pacientes sob ventilação mecânica (20% a 25%). É ainda mais frequente em pacientes com síndrome de angústia respiratória aguda (SARA), ocorrendo em até 70% dos pacientes que evoluem para o óbito, embora

não haja relação direta da mortalidade com a pneumonia. A pneumonia nosocomial aumenta a mortalidade (36% a 80%), principalmente quando é bacteriêmica<sup>(2)</sup>. Estatísticas da América Latina e do Brasil mostram que a pneumonia nosocomial, em geral no paciente adulto, ocorre em 7 a 90/1000 e 7 a 46/1000 internações, respectivamente, e tem mortalidade de 6% a 58%. A pneumonia associada à ventilação mecânica tem incidência de 13% a 80% ou 2,6 a 6,2 casos, por cem (100) dias de ventilação mecânica e mortalidade de 20% a 75% (Consenso Latino-americano de Pneumonia do Paciente Adulto Hospitalizado, San Juan, Porto Rico, Janeiro de 1998)<sup>(3)</sup>. No Brasil, 3,4 a 5,4% das pneumonias comunitárias, necessitam de internação hospitalar com mortalidade de 0,3% a 0,5%<sup>(3)</sup>. O risco da mortalidade atribuído à pneumonia nosocomial, isto é, a percentagem de mortes que não teriam ocorrido na ausência de infecção, é de 33% a 50% e varia com determinados germes, sendo alta para *Pseudo-monas aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus* e *S. aureus* metilino, resistente (MRSA). A pneumonia hospitalar aumenta o tempo de internação de sete (7) a nove (9) dias e o custo do tratamento.

## 2. FONTES DE INFECÇÃO E PATÓGENOS MAIS COMUNS

Os patógenos mais freqüentemente envolvidos nas infecções do paciente grave são *E. coli*, *Pseudo-monas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. *Enterococcus spp* são importantes principalmente em infecções ginecológicas, obstétricas e intraperitoniais.

O conhecimento da fonte de infecção orienta para os patógenos mais prováveis, envolvidos no processo da infecção. Na Tabela I, estão relacionadas as fontes e os patógenos microbianos mais freqüentes<sup>(4)</sup>.

O papel das bactérias anaeróbicas, nas pneumonias, é freqüentemente pouco considerado, e o diagnóstico é raramente estabelecido. Geralmente, são infecções polimicrobianas (mistas: bactérias aeróbicas e anaeróbicas) conseqüentes a processos aspirativos e associados a infecções orais. Os patógenos mais freqüentemente envolvidos são cocos Gram-positivos (*Peptostreptococcus spp* e *Peptococcus niger*; *Streptococcus intermedius*, *parvulus*, *morbillorum*, *concellarus*; geralmente resistentes ao metronidazol), *Fusobacterium. spp* (*nucleatum* e *necrophorum*) e *Bacteroides spp* (mais comuns: *melaninogenicus* e *intermedius*; podem ser produtoras de penicilinase). *B. fragilis* raramente é encontrado na cavidade oral e em não mais de 7% dos casos de pneumonia.

A literatura cita a presença de anaeróbios de 19 até 100% dos casos de pneumonia, sendo muitos dos isolamentos realizados em material coletado por punção transtraqueal<sup>(5)</sup>. DORE et al. (1996)<sup>(6)</sup> estudaram cento e trinta (130) pacientes com pneumonias associadas à ventilação mecânica e observaram, em material coletado por broncoscopia, o isolamento de microorganismos anaeróbios, usualmente associados a microorganismos aeróbicos. De trinta (30) pneumonias associadas à ventilação mecânica, somente quatro (4) patógenos anaeróbios (4 /130; 3,07%) não estavam associados a patógenos aeróbicos. A pneumonia do paciente geriátrico pode ser comunitária ou nosocomial, estando freqüentemente envolvido o mecanismo de aspiração de secreções da orofaringe (microbiota mista), conseqüente à diminuição da consciência, do reflexo de tosse e alteração da deglutição, esfíncter esofageano, inferior, incompetente, cáries dentárias e periodontite. Nestes pacientes, infiltrados pulmonares devem levar à suspeita do diagnóstico de pneumonia aspirativa.

Pacientes transplantados apresentam infecções que podem ser, de um certo modo, previsíveis pela natureza das alterações imunitárias, observadas pelas drogas imunodepressoras, utilizadas, geralmente com diminuição da imunidade mediada por células. A azathioprina altera a síntese das imunoglobulinas por ação nos linfócitos B, diminui o número de neutrófilos e sua função, e corticosteróides alteram a quimiotaxia dos neutrófilos. Nestes pacientes, são comuns infecções por *Candida spp*, *Aspergillus spp*, *P. carinii*, vírus (Herpes simplex, citomegalovírus, Epstein Barr vírus, varicella-zoster), protozoários (toxoplasmose) e bactérias (*M. tuberculosis*, *Nocardia spp*, *Salmonella spp*).

## 3. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

### 3.1. Os Patógenos

Bactérias extracelulares podem se multiplicar fora da célula do hospedeiro, como no tecido conectivo, nas vias aéreas, tubo gastrointestinal, aparelho geniturinário e etc, tais como os *Staphylococcus*, *Streptococcus*, cocos Gram-negativos (meningococo, gonococo), vários Gram-negativos (*Enterobacteriaceae*) e bacilos Gram-positivos, como os anaeróbios (*Clostridium spp*). Essas bactérias induzem inflamação, que leva à destruição do tecido, e por produzirem toxinas. As toxinas podem ser endotoxinas, que são componentes da parede celular, e exotoxinas, que são componentes ativamente secretados pela bactéria

**Tabela IA - Fontes de infecção e patógenos, comumente observados em UTI**

Fontes	Patógenos
<b><u>PNEUMONIA</u></b>	
<b><u>Pneumonia Comunitária, Grave</u></b>	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>
- <i>Legionella</i> spp é infreqüente em UTI no Brasil e na América Latina	Gram-negativos aeróbicos Mycoplasma ( <i>pneumoniae</i> e <i>catarhalis</i> )
- Investigar a possibilidade de tuberculose	Outros: <i>Clamidia</i> , vírus respiratórios, <i>Legionella</i> *
- Fungos endêmicos podem ocorrer	
- Internação prévia (< 1 ano) é risco para germe hospitalar	
- Estão excluídos pacientes com HIV positivo	
<b><u>Pneumonia Nosocomial Precoce</u></b>	
Critério: internação < cinco (5) dias	Enterobactérias: <i>Enterobacter</i> spp, <i>E.coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp, <i>Proteus</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>H. influenzae</i>
- Excluídos pacientes imunodeprimidos	<i>S. aureus</i> metililino, sensível
- Em traumatizados de crânio, é comum (até 50%) infecção por <i>S. aureus</i> metililino sensível	<i>S. pneumoniae</i>
<b><u>Pneumonia Nosocomial, Tardia</u></b>	
Critério: ≥ cinco (5) dias de internação hospitalar	Enterobactérias: <i>Enterobacter</i> spp, <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp, <i>Proteus</i> spp, <i>Serratia</i> spp, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
- Considerar as variações locais (hospitalares) de sensibilidade do <i>S.aureus</i> .	<i>Acinetobacter</i> spp <i>Stenotrophomonas</i> spp <i>S. aureus</i> metililino, resistente ( MRSA)
<b><u>Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica</u></b>	
Precoce: < cinco (5) dias. Patógenos usuais	<i>s. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> metililino, sensível Enterobactérias: <i>Enterobacter</i> spp, <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp, <i>Proteus</i> spp, <i>Serratia</i> spp, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Stenotrophomonas</i> spp, <i>S. aureus</i> ,
Tardia: ≥ cinco (5) dias. Patógenos usuais	<i>Acinetobacter</i> spp
- Em Neonatos	<i>E. coli</i> , <i>Streptococcus</i> do grupo A e B, <i>S.aureus</i> , <i>P.aeruginosa</i> e <i>C. tracheomatis</i>
Por Aspiração	Infecções associadas com Gram-positivos e negativos e anaeróbios da orofaringe.
- Por Aspiração de Vômito com <i>S. Mendelson</i>	Inicialmente, sem germes; tardiamente: <i>P.aeruginosa</i> , Enterobactérias, <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> .
- Em Pacientes com AIDS	<i>P. carinii</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. tuberculosis</i> , fungos
<i>Legionella</i> pode ocorrer; Na pneumonia associada a v.m., a <i>P. aeruginosa</i> cresce em importância; v.m.: ventilação mecânica; NPT: nutrição parenteral, * germe mais freqüente.	

**Tabela IB — Fontes de infecção e patógenos, comumente observados em UTI**

Fontes	Patógenos
<u>Abscesso Pulmonar</u>	Anaeróbios: Bacteroides ( <i>Bacteroides fragilis</i> < 15%), <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Peptococcus</i> spp, <i>Streptococcus</i> spp, <i>Fusobacterium</i> spp.
<u>Sepse Por Cateter</u>	<i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> , Gram-negativos; <i>Klebsiella</i> spp, <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacter</i> spp. <i>Candida</i> spp principalmente em NPT.
<u>Endocardite Bacteriana</u>	<i>Staphylococcus</i> spp, <i>S. aureus</i> , <i>Enterococcus</i> Em prótese valvar: < seis (6) meses: <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , Enterobactérias, <i>Candida</i> spp, <i>Aspergillus</i> spp > seis (6) meses: <i>Streptococcus viridans</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , Enterobactérias
<u>Pericardite Purulenta</u>	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Streptococcus</i> do grupo A, Enterobactérias,
<u>Peritonite</u>	Primária — (cirrose, s.nefrótica): <i>E. coli</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , Enterobactérias Secundária — Microbiota mista: <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp, <i>Enterobacter</i> spp, <i>Enterococcus</i> spp, <i>Bacteroides</i> spp, <i>P. aeruginosa</i> e outras Enterobactérias.
<u>Abscessos Intra-Abdominais</u>	Microbiota mista: Enterobactérias, <i>Enterococcus</i> spp, Anaeróbios (inclusive <i>B. fragilis</i> ), <i>P. aeruginosa</i> .
<u>Parede Abdominal</u>	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , Enterobactérias
<u>Vias Biliares</u>	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp, <i>Enterococcus</i> e Anaeróbios
<u>Urinária</u>	<i>E. coli</i> *, <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Proteus</i> spp, <i>Enterococcus</i> spp. Pode ser polimicrobiana. <i>Candida</i> spp Como complicação do cateterismo vesical: Enterobactérias, <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterococcus</i> spp
<u>Ginecológica</u>	Enterobactérias, <i>Streptococcus</i> spp, <i>Bacteroides</i> spp, <i>Enterococcus</i> spp
<u>Pele e Tecidos Moles</u>	
- Com Sepse	<i>Staphylococcus</i> spp, <i>Streptococcus</i> spp
- Impetigo	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> do grupo A
- Erisipela	<i>Streptococcus</i> do grupo A*, <i>S. aureus</i> Em crianças: considerar <i>H. influenza</i>
- Celulite	Polimicrobiana: <i>Streptococcus</i> do grupo A, <i>Enterococcus</i> , <i>S. aureus</i> Enterobactérias e anaeróbios
- Fasciite	Enterobactérias, <i>Clostridium</i> spp e outros anaeróbios
- Escara de Decúbito	Polimicrobiana: <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> spp, Anaeróbios, Enterobactérias, <i>P. aeruginosa</i>
- Gangrena Gasosa	<i>Clostridium perfringens</i> (e outros)
- Polimiosite	<i>S. aureus</i>
<u>Osteomielite e Artrite</u>	<i>S. aureus</i> *, <i>Streptococcus</i> do grupo A, Enterobactérias. Em crianças, acrescentar <i>H. influenzae</i> Em pós-operatório: <i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> , Enterobactérias, <i>P. aeruginosa</i> e <i>Streptococcus</i> spp.
<u>Sinusite</u>	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>B. catarhalis</i> , <i>Streptococcus</i> spp. Anaeróbios Intra-hospitalar: incluir também <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> e Enterobactérias.
<u>Queimados</u>	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , Enterobactérias
<u>Neutrorênico Com Sepse</u>	Enterobactérias, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus viridans</i> , Fungos.

Legionella pode ocorrer: Na pneumonia associada a.v.m. a *P. aeruginosa* cresce em importância; v.m.: ventilação mecânica; NPT: nutrição parenteral; \* germe mais freqüente.

Microorganismos intracelulares são capazes de sobreviver e mesmo replicar em fagócitos, local inacessível aos anticorpos circulantes, sendo sua eliminação dependente da imunidade celular. Estes microorganismos são destruídos por células naturais *killer* (NK) e macrófagos. As células NK produzem INF $\gamma$  que ativam macrófagos e promovem a morte das bactérias fagocitadas, antes mesmo de haver desenvolvimento da imunidade celular específica (macrófagos ativados por linfócitos T CD4 e CD8). Este mecanismo leva à destruição microbiana e à formação de granulomas.

As infecções fúngicas têm, no neutrófilo, o principal mediador da imunidade inata e, por isto, pacientes neutropênicos são muito suscetíveis às infecções fúngicas. Os neutrófilos liberam fatores fungicidas, como as substâncias oxidantes e enzimas lisossomais. Os macrófagos também atuam sobre os fungos.

As infecções por *Candida* spp, geralmente, iniciam-se nas mucosas e acredita-se que a imunidade celular previna sua invasão nos tecidos. Os vírus são microorganismos intracelulares, obrigatórios, sendo a imunidade natural mediada por interferons e células NK. Anticorpos específicos efetuam mecanismos de proteção contra o início da infecção viral e contra os vírus liberados pela morte das células infectadas. Protozoários podem ser fagocitados pelos macrófagos e os helmintos costumam ser resistentes aos mecanismos microbicidas de neutrófilos e macrófagos,

sendo, no mecanismo de defesa do hospedeiro, envolvidos anticorpos tipo IgE e eosinófilos<sup>(7)</sup>.

#### 4. MECANISMOS FAVORECEDORES DAS INFECÇÕES

A infecção resulta do desequilíbrio entre os mecanismos imunitários e o patógeno. Normalmente, o microorganismo infectante (bactéria, vírus, fungo, protozoário) ou seus produtos, tais como a endotoxina da parede externa de bactérias Gram-negativas, peptidoglicanos da parede de organismos Gram-positivos e de fungos, exotoxinas e hemolisinas, ao invadirem o paciente, geram reações locais que iniciam o processo infeccioso. As exotoxinas são primariamente citotoxinas, embora algumas possam ter atividade específica como a toxina diftérica, a colérica e a tetânica.

Em determinadas condições, esta resposta é muito intensa e disseminada (sistêmica), produzindo importantes repercussões à distância do local infectado. Uma infecção pulmonar através da liberação de mediadores pelos macrófagos alveolares pode ativar vários outros mediadores inflamatórios e produzir instabilidade hemodinâmica e hipoxia tissular, fato que ativará a liberação generalizada (*feed back* positivo) de novos mediadores agravando o mecanismo fisiopatogênico inicial. A pneumonia serve como exemplo para os mecanismos fisiopatológicos, envolvidos nas infecções do paciente na UTI (Tabela II).

**Tabela II - Fatores envolvidos na fisiopatologia da pneumonia grave**

Condições imunitárias	"Biofilm" colonizado no interior do tubo traqueal
Uso de drogas imunodepressoras	Aspiração do condensado contaminado dos circuitos
Desnutrição	Contaminação exógena
Antibioticoterapia prévia	Colonização microbiana Colonização gástrica e aspiração
Cirurgias prolongadas	Aspiração de secreções contaminadas
Choque	Retenção e aspiração de secreções acumuladas acima do balonete
Coma	da sonda de intubação
Infecção extrapulmonar. Bacteremias	Virulência do microorganismo
Sinusites	Quantidade de microorganismos inoculados
Intubação traqueal	Tempo de internação
Ventilação mecânica	Translocação bacteriana, bacteremias

## 5. O MACRÓFAGO E MEDIADORES

Os microorganismos são rapidamente destruídos pela imunidade inata contra estes germes, pelos fagócitos e macrófagos, sendo a resistência dos microorganismos a esta destruição fator da virulência do patógeno. A ativação do complemento, na ausência de anticorpos, é um importante mecanismo.

O macrófago tem importância primordial no mecanismo de infecção e sepse. Esta célula tem quatro características importantes neste mecanismo, que são a mobilidade, a capacidade de fagocitar partículas, de reconhecer sinais do meio externo (ambiente) e de produzir e liberar uma grande variedade de mediadores<sup>(8)</sup>. A importância central do macrófago, neste mecanismo da infecção e sepse, pode ser vista pela capacidade desta célula de liberar citocinas, substâncias oxidantes e antioxidantes (glutaciona), fatores de crescimento (granulocítico, plaquetário, fibroblástico), polipeptídeos (fibronectina), enzimas (enzima convertora da angiotensina, lisozima, hidrolases, proteases), antiproteases (alfa-1-antitripsina, alfa-2-macroglobulina), transferrina, fatores da coagulação e óxido nítrico. Assim, esta célula tem capacidade de *scavenger*, remoção de debris macromoleculares, matar microorganismos, apoiar as respostas imunes, recrutar e ativar outras células inflamatórias, manter e reparar a lesão, vigilância contra o aparecimento de células neoplásicas (inibição da proliferação e citólise) e modular a fisiologia normal do pulmão, através de produtos que atuam nas vias aéreas, na circulação pulmonar e na permeabilidade vascular.

As endotoxinas das bactérias Gram-negativas (lipopolissacarídeos-LPS), são potentes estimuladores de citocinas do macrófago. A LPS estimula a produção de citocinas (TNF, IL-1, IL-6 e quimocinas) pelo macrófago e outras células, como as do endotélio vascular, induzindo reação inflamatória aguda local, com destruição microbiana, lesão ao tecido adjacente, normal, febre e a estimulação da produção de proteínas de fase aguda. A citocina IL-12 estimula o desenvolvimento de linfócitos T *helper* (T<sub>H</sub>1) e ativa linfócitos citolíticos (CTLs) e células natural *killer* (NK), ligando a imunidade natural e a imunidade específica. A principal consequência da resposta do hospedeiro à bactéria extracelular é a inflamação, a SRIS (Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica) e o choque, causados, principalmente, a partir da ativação do macrófago.

## 6. SEPSE

Sepse é a resposta sistêmica à infecção grave. É a causa mais comum de morte em Unidade de Terapia Intensiva. Sua incidência vem aumentando, recentemente, pelo uso mais freqüente de métodos invasivos de diagnóstico e tratamento, cateteres intravasculares, uso de citotóxicos e imunodepressores para neoplasias malignas e transplantes e pelo aumento de microorganismos resistentes aos antimicrobianos. Pode ser causada por bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, fungos, vírus, riquetsias e helmintos. As bactérias Gram-negativas produzem mais choque séptico do que as Gram-positivas. São fontes freqüentes de infecção a pielonefrite, pneumonia, peritonite, colangite e celulite. Pacientes neutropênicos podem ter infecção de fonte não identificada em cerca de 50%.

O prognóstico da sepse é pior quando o paciente usou previamente antibioticoterapia, antimetabólicos ou corticosteróides, for diabético, tiver insuficiência renal, insuficiência cardíaca e a infecção for nosocomial.

O organismo humano ao sofrer importante agressão reage de um modo similar independente do tipo de agente causal. Nesta resposta estão envolvidos mediadores que são comuns a um grupo de patologias tais como as infecções, a pancreatite aguda, as grandes queimaduras, o trauma e o choque, que produzem uma síndrome denominada de reação inflamatória sistêmica (SRIS).

A SRIS pode associar-se com alterações de órgãos, aparelhos e sistemas, produzindo a síndrome de disfunção orgânica múltipla (SDOM). A SDOM pode se manifestar por instabilidade hemodinâmica, injúria pulmonar aguda e SARA, coagulopatia, hemorragia digestiva, disfunção cerebral, insuficiência renal aguda, disfunção hepática e metabólica. Embora seja um único processo, alguns autores denominam insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas (IMOS) a disfunção orgânica de dois ou mais órgãos, que necessita de suporte para sua manutenção, tais como, métodos dialíticos para a insuficiência renal e suporte ventilatório para a síndrome de angústia respiratória aguda (SARA). A SDOM/IMOS é uma na manifestação clínica que pode indicar infecção oculta não controlada.

Choque séptico é a instabilidade cardiovascular (hipotensão) conseqüente a sepse. Bacteremia é a presença de bactérias circulantes no sangue. As bacteremias Gram-negativas mais freqüentes originam-se de infecções urinárias e respiratórias e as por Gram-positivos originam-se de cateteres, endocardite e lesões de pele.

Os mediadores envolvidos no processo da sepse são vários. Entre eles estão as citocinas - fator de necrose tumoral (TNF), interleucinas (IL-1, IL-2, IL-12), derivados do ácido aracídico (prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanes), fator ativador plaquetário (PAF), radicais livres de oxigênio, fatores derivados da ativação do complemento, cininas, peptídios vasoativos, endorfinas, catecolaminas e óxido nítrico. Receptores celulares dos neutrófilos são ativados e propiciam a interação destas células com receptores endoteliais (ICAM, ELAM) e ativam a coagulação.

Da ação dos mediadores resultam hipermetabolismo, depressão da contratilidade do miocárdio, vasodilatação e diminuição da resistência vascular periférica, alteração microvascular com desregulação regional da perfusão tissular, aumento da permeabilidade vascular, com extravasamento de líquido para o espaço extravascular e conseqüente edema intersticial e hipovolemia, distúrbios da coagulação e alterações funcionais orgânicas. Estes mecanismos levam à hipoxia, acidose láctica e morte celular.

A hipoxia do tubo gastrintestinal facilita a passagem de bactérias e/ou seus produtos (translocação microbiana) através da barreira natural do tubo digestivo, alimentando o processo fisiopatogênico e a irreversibilidade do processo. As estratégias terapêuticas para diminuir a translocação microbiana ou para aumentar as defesas orgânicas contra estes germes merecem melhores estudos e avaliações.

A disfunção cardíaca (diminuição da contratilidade), a hipovolemia, a perda do controle regional microvascular da perfusão, as alterações do transporte de oxigênio, desvio da curva de dissociação da hemoglobina para a esquerda, com hipotensão arterial, choque (“choque distributivo”), produzem hipoxia tissular e alterações no metabolismo celular. Associados à hipoxia, ocorrem a diminuição do metabolismo aeróbico e o desvio do mecanismo energético, com aumento da glicólise anaeróbica e da produção do ácido láctico, ocorrendo acidose metabólica. A hiperlactatemia associa-se com a gravidade da doença. São causas freqüentes de aumento do lactato, além do choque, a sepse, a insuficiência hepática e a fadiga muscular respiratória.

A isquemia e a posterior reperfusão tissular produzem radicais livres de oxigênio, edema celular, alterações enzimáticas e lesão das membranas celulares e lisossomais e a morte celular.

## 7. DEFINIÇÕES E DIAGNÓSTICO

As manifestações clínicas orientam a fonte de infecção e os exames complementares necessários. Auxiliam, no manuseio do paciente, os métodos de imagem, a coleta de material para cultura, como, por exemplo, em derrames pleurais encistados, abscessos hepáticos e sinusites.

As manifestações clínicas de infecção e sepse associada a cateter podem ser de difícil de caracterização, pois podem faltar sinais locais de infecção. A suspeita clínica é orientada por fenômenos embólicos, distais ao catéter arterial, candidemia, endoftalmite, sepse refratária à antibioticoterapia e se houver regressão do quadro febril, após a retirada do cateter.

É importante considerar, entre as causas, as infecções específicas de pacientes imunodeprimidos (SIDA, pacientes oncológicos, uso de drogas imunodepressoras) e a possibilidade de complicação infecciosa de uma doença prévia, como a endocardite bacteriana, em portadores de doenças cardíacas, valvares, etc.

A permanência da fonte de infecção não tratada adequadamente (drenagem e antibioticoterapia) manterá a sepse, sendo, assim, o diagnóstico correto da fonte de máxima importância. Infecções fechadas (empiema pleural, abscessos) têm que ser drenadas.

Em pacientes que usaram antibioticoterapia e apresentam febre, diarreia, sinais de infecção e distensão abdominal, deve-se suspeitar de colite por *Clostridium difficile*.

Algumas fontes de infecção, “ocultas”, dificultam o diagnóstico, tais como sinusites, endocardites, colecistites alitiásicas, empiemas e abscessos intraperitoniais.

As manifestações clínicas de sepse estão definidas na Tabela III (ACCP/SCCM Consensus Conference Committee, Chicago, USA, 1991)<sup>(9)</sup>.

## 8. CONDUTA FRENTE NO PACIENTE GRAVE COM FEBRE

Uma das manifestações clínicas, freqüentes no paciente internado na UTI, é a febre. Febre é definida como aumento da temperatura axilar  $> 37.5^{\circ} \text{C}$  ou da temperatura retal  $> 38^{\circ} \text{C}$ , no adulto normal. Embora seja comum correlacionar-se a gravidade da doença com a febre, maiores temperaturas podem ocorrer com reação medicamentosa e febres ligeiras com infecções graves, em desnutridos e nos pacientes idosos.

### **Tabela III - Critérios para diagnóstico de SRIS, sepse síndrome séptica e choque séptico**

#### **I. Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica SRIS**

- Febre  $\geq 38^{\circ}$  C ou hipotermia  $\leq 35^{\circ}$  C
- Taquicardia ( $\geq 90$  bpm)
- Taquipnéia ( $\geq 30$  ipm) ou hiperventilação (alcalose respiratória)
- Leucocitose ( $\geq 12\ 000/\text{mm}^3$  ou leucopenia ( $\leq 5000/\text{mm}^3$ ))
- Bastões ( $\geq 10\%$ )

#### **II. Sepse**

Fonte de infecção associada aos critérios de SRIS.

#### **III. Sepse severa**

- Sepse associada a disfunção orgânica

#### **IV. Choque séptico**

1. Manifestações clínicas de sepse
2. Hipotensão arterial: PA sistólica  $< 90$  mm Hg ou diminuição  $\geq 40\%$  da PA sistólica usual ou PA média  $< 60$  mm Hg
3. Presença de sinais clínicos de hipoperfusão tissular (acidose lática, oligúria, depressão da consciência, etc)

#### **V. Choque séptico refratário**

1. Manifestações clínicas de choque séptico
2. Hipotensão arterial que não responde à administração de líquidos e drogas.

É possível que a fonte de infecção seja desconhecida, inicialmente, sendo, neste caso, a presença da SRIS indicadora da presença da infecção. A passagem de toxinas bacterianas do tubo gastrointestinal para a circulação ("translocação bacteriana") ou a ativação do GALT (tecido linfóide gastrointestinal) com liberação de mediadores inflamatórios podem levar à clínica de SRIS/sepse, sem fonte de infecção determinada.

As causas de febre no paciente grave são várias, entretanto o conhecimento das causas mais comuns orienta a investigação diagnóstica e o tratamento. Entre as causas de febre, no paciente grave, estão infecções, atelectasia, doença tromboembólica (tromboflebitis, embolia pulmonar) e reações medicamentosas. Cerca de mais de 70% das causas são infecciosas. Pneumonia, infecção urinária, acessos vasculares, infecções das feridas cirúrgicas e intraabdominais são as causas mais frequentes. Se persistir a febre, apesar da orientação antibiótica adequada, considere infecções polimicrobianas, outros focos de infecção não tratados ou drenados (abscessos), endocardite bacteriana, sinusites, colecistite alitiásica e infecções fúngicas.

A conduta frente ao paciente febril pode ser sumariada da maneira indicada a seguir:

**1. Procure a causa (fonte):** as manifestações clínicas orientam a fonte de infecção, os métodos complementares de diagnóstico, o tratamento e a antibioticoterapia empírica, métodos de imagem são im-

portantes, a radiografia do tórax, ultra-sonografia, ecocardiograma e a tomografia computadorizada podem ser de valor.

## **2. Em suspeita de infecção:**

a) coletar material para cultura de todas as prováveis fontes de infecção, todas as secreções e líquidos das possíveis fontes de infecção devem ser coletadas das e cultivadas, urinocultura, cultura de secreções da base dos abscessos, das feridas e das escaras devem ser coletadas, o pus, geralmente, não é bom material para cultura e isolamento de germes.

b) Hemocultura e cateteres.

Nos pacientes sépticos, devem ser feitas três coletas de sangue de volume  $\geq 10$  mL (10 a 30 mL) a cada 30 mm.

A quantidade de sangue a ser colocado no frasco não deve ultrapassar 10% do volume do líquido de cultura (5 mL de sangue no frasco de 50 mL). Coletar o sangue de veia periférica. Rigor na técnica de coleta é fundamental.

Técnica semiquantitativa para isolamento do germe do cateter.

**3. Cultura do material para microorganismos aeróbios, anaeróbios e fungos.**

Bacterioscopia das secreções. Pesquisa de BAAR, e cultura para *Mycobacterium*, quando indicada. Outros métodos podem ser indicados, dependendo do quadro clínico.

**4. Considere a retirada ou a troca de cateteres.**

A pneumonia é um dos grandes problemas do paciente grave, na UTI. Dentre os problemas da pneumonia, na UTI, tem-se o diagnóstico de pneumonia, o diagnóstico do agente etiológico, a alteração funcional e a terapêutica inicial empírica. O diagnóstico de pneumonia no paciente, na UTI, depende de critérios clínicos, radiológicos e laboratoriais<sup>(10/13)</sup>. Os critérios mínimos para uma lesão pulmonar ser considerada pneumonia, na UTI, estão na Tabela IV. Estes critérios foram ratificados no Consenso Latino-americano de Pneumonia no Paciente Hospitalizado, San Juan, Porto Rico, Janeiro de 1998.

### **Tabela IV - Critérios mínimos para pneumonia nosocomial e pneumonias associadas à ventilação mecânica**

- Febre
- Expectoração purulenta
- Leucocitose ou leucopenia
- Infiltrado pulmonar, novo ou progressivo ao RX de tórax

Os métodos complementares de diagnóstico, recomendados neste Consenso, estão definidos na Tabela V.

**Tabela V - Métodos complementares (mínimos) de diagnóstico da pneumonia nosocomial do paciente adulto.**

- Radiografia do tórax
- Oximetria de pulso ou gasometria arterial
- Hemocultura
- Microbiologia do aspirado traqueal: bacterioscopia (Gram, BAAR) e cultura
- Líquido pleural (se houver): punção e análise microbiológica

Embora a análise microbiológica do aspirado traqueal seja menos sensível, é de realização mais fácil e de menor custo do que os testes mais refinados que necessitam de broncoscopia e de cateteres especiais<sup>(14/22)</sup>. Testes mais sensíveis e específicos estão relacionados na Tabela VI.

## 9. O AGENTE INFECTANTE E SUA SENSIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS

O diagnóstico presuntivo ou de certeza de infecção e sepsis implica no isolamento do agente infectante e no conhecimento da sua sensibilidade aos antimicrobianos. Devem ser realizadas bacterioscopia e culturas qualitativas e quantitativas. O conhecimento da fonte e seus germes mais prováveis, auxiliado pela bacterioscopia (por exemplo: Gram-positivos em cadeia, aos pares ou em cachos, bastonetes Gram-negativos ou suas associações ou fungos) e a sensibilidade, previamente conhecida, destes germes aos antimicrobianos são de fundamental importância para o início do tratamento (antibioticoterapia) empírico.

Nos pacientes sépticos com pneumonia nosocomial ou imunodeprimidos, deve ser feito método invasivo de diagnóstico, como o lavado broncoalveolar broncoscópico, protegido ou não, a microscopia e a cultura quantitativa do material aspirado. Na sua impossibilidade, fazer cultura quantitativa da secreção traqueobrônquica.

As secreções devem ser manuseadas e prontamente processadas de acordo com as técnicas adequadas. O resultado deve ser criticamente avaliado.

**Tabela VI - Métodos de diagnóstico da pneumonia, em paciente na UTI**

Método	Sensibilidade %	Especificidade %
Cultura do escarro	49 a 80	50 a 58
Aspirado traqueal (AT) $\geq 10^6$ ufc/mL	67 a 80	60 a 72
Escovado broncoscópico protegido (PSB) $> 10^3$ ufc/mL	(42)	50 a 94
Lavado broncoalveolar (BAL) $\geq 10^4$ (10 <sup>5</sup> ) ufc/mL	50 a 89	45 a 87 (100)
Lavado broncoalveolar protegido $\geq 10^4$ ufc/mL	88 a 100	100
Cateter telescópico ocluído (às cegas) $\geq 10^3$ ufc/mL	64 a 80	100
MiniBAL $\geq$ ufc/mL	67	-
Punção aspirativa pulmonar percutânea	25 a 75	79
Biopsia pulmonar $\geq 10^3$ ufc/g	40	45
Hemocultura	27	42

Há uma boa correlação entre o aspirado traqueal (AT) e o escovado broncoscópico (PSB). Métodos de diagnóstico de isolamento orientam a mudança da antibioticoterapia em 38% das pneumonias associadas à ventilação mecânica (PAVM)<sup>(23)</sup>.

## 10. REPERCUSSÕES FUNCIONAIS E ORGÂNICAS, CONSEQÜENTES À SEPSE

As conseqüências da agressão tissular e orgânica devem ser conhecidas e acompanhadas evolutivamente. Devem ser solicitados, rotineiramente, hemograma, TAP, PTT, plaquetas, glicose, uréia e creatinina, eletrólitos, transaminases, fosfatase alcalina, bilirrubinas, amilase e lipase sérica, proteinemia, hemogasometria arterial, lactato sérico, análise da urina e radiografia do tórax. O eletrocardiograma e o ecocardiograma devem ser solicitados, dependendo do paciente. Outros exames variam de acordo com o quadro clínico.

## 11. TRATAMENTO

O sucesso (sobrevida) depende da precocidade e da adequação do tratamento.

O tratamento é realizado com a seguinte orientação

1. Identificar e eliminar o foco de infecção;
2. Medidas de suporte;
3. Profilaxias.

Usualmente, inicia-se o tratamento com base na fonte de infecção e sua origem (comunitária ou hospitalar, precoce ou tardia), nos patógenos associados com esta fonte de infecção e na sensibilidade conhecida destes patógenos aos antimicrobianos. Para iniciar o tratamento, é importante relacionar as fontes e os patógenos (Tabela I) e sua sensibilidade. Deter-

minados microorganismos apresentam, atualmente, resistência crescente e ameaçadora, pois são resistentes aos antimicrobianos utilizados (Tabela VII).

**Tabela VII - Bactérias resistentes**

Germes	Resistência
<b>1. Gram-positivos</b>	
- <i>S. aureus</i>	MRSA
<b>2. Gram-negativos</b>	
- Enterobactérias	Produtoras de Betalactamases de Espectro Ampliado ( <i>ESBL</i> )
- <i>H. influenzae</i>	Betalactamase positiva
- <i>P. aeruginosa</i>	Mutante de porin
- <i>Stenotrophomonas spp</i>	Resistência inerente

Nos processos aspirativos pulmonares e quando houver suspeita de bactérias anaeróbicas, como nas infecções intraabdominais e abscessos, devem ser consideradas drogas anaerobicidas. O *National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)* considera que os testes de sensibilidade para bactérias anaeróbicas não são realistas e são desnecessários. De um modo geral, os testes *in vitro* mostram sensibilidade para o metronidazol, cloranfenicol, carbapenens e à associação de betalactâmicos com inibidor de betalactamases. Na Tabela VIII, estão relacionados antimicrobianos e a sensibilidade das bactérias anaeróbicas.

**Tabela VIII - Sensibilidade *in vitro* de bactérias anaeróbicas às drogas antimicrobianas**

Ativas	Usualmente ativas	Atividade imprevista	Sem atividade
1. Metronidazol	1. Clindamicina	1. Penicilinas (outras não antipseudomonas)	1. AG*
2. Cloranfenicol	2. Cefoxitina	2. Cefalosporinas (outras)	2. Quinolonas
3. Carbapenem	3. Penicilina antipseudomonas	3. Vancomicina (somente anaeróbios Gram-positivos)	3. Monobactam (aztreonam)
4. $\beta$ -Lactâmico + inibidor de betalactamase	4. Moxalactam	4. Eritromicina	
		5. Trimetoprim + sulfametoxazol	
		6. Tetraciclina	

\*AG: aminoglicosídeos

National Committee for Clinical Laboratory Standards

Ao ser feita a escolha do esquema de antirrobianos, devem ser consideradas as alterações funcionais, orgânicas, produzidas pela infecção e a idade que alteram a farmacocinética das drogas utilizadas, a efetividade da terapêutica e acentuam os efeitos colaterais. O principal órgão do metabolismo das drogas é o fígado e há diminuição do seu fluxo sanguíneo de 40 a 45%, entre a idade de vinte e cinco (25) e sessenta e cinco (65) anos. Drogas que dependem da filtração glomerular (aminoglicosídeos) e da secreção tubular (penicilinas) para sua eliminação podem ter importante diminuição da sua excreção.

## 12. ANTIBIOTICOTERAPIA NAS INFECÇÕES DO PACIENTE NA UTI

A antibioticoterapia pode ser empírica ou dirigida. Antibioticoterapia empírica é baseada no conhecimento da fonte de infecção e dos patógenos mais prováveis e no conhecimento do espectro de resistência e sensibilidade. É importante saber a sensibilidade aos antimicrobianos do hospital (CTI) onde o paciente está internado.

Idealmente, deve-se usar a antibioticoterapia dirigida. A antibioticoterapia dirigida depende do isolamento do germe e do antibiograma. O esquema terapêutico pode ser modificado na dependência da evolução clínica e baseado no resultado das culturas e na sensibilidade do germe isolado. Devem ser usadas drogas efetivas, por via parenteral, e mantidas concentrações sanguíneas adequadas, conhecendo-se as características farmacológicas do antimicrobiano no foco de infecção e seus efeitos colaterais. O custo também deve ser considerado.

A antibioticoterapia inadequada facilita o desenvolvimento da resistência bacteriana e os esquemas empíricos devem ser trocados a cada seis (6) meses para diminuir a emergência de resistência.

Alguns autores sugerem esquemas de tratamento antimicrobiano nas infecções do paciente adulto, na UTI<sup>(4, 24,25)</sup>, porém, o tratamento inicial vai depender do conhecimento da sensibilidade do patógeno, devendo ser individualizado em cada centro hospitalar. É importante realizar métodos de isolamento do patógeno antes de iniciar os antimicrobianos.

## 13. PERSISTÊNCIA DA FEBRE APÓS ANTI-BIOTICOTERAPIA EMPÍRICA

A persistência da febre deve ser analisada pela evolução do quadro térmico e junto com as manifestações clínicas e laboratoriais. É importante identificar se há melhora da infecção que está sendo tratada, por exemplo, nas infecções pulmonares, havendo melhora, ocorre diminuição das secreções que se tornam mais fluidas e mais claras, o infiltrado pulmonar regride e melhora a troca gasosa.

São possibilidades de manutenção do quadro febril:

1. Infecções polimicrobianas;
2. Associação de outros focos de infecção não diagnosticados ou não tratados;
3. Infecção secundária durante a evolução (frequentemente por germes resistentes);
4. Focos fechados de infecção não drenados (abscessos, sinusites, etc);
5. Resistência microbiana ao esquema antibiótico utilizado (bactérias resistentes, micobacterioses, fungos),
6. Endocardite bacteriana, meningoencefalite;
7. Causas não infecciosas de febre (flebite, embolia pulmonar, drogas, SARA na fase tardia, reações transfusionais, etc).

DAVID CMN. Infection in the critically ill patient. *Medicina, Ribeirão Preto*, 31: 337-348, july/sept 1998

**ABSTRACT:** Infection is a leading cause of death in critically ill patients. Its rising incidence and appearance in potent mechanisms of microorganisms virulence have been related to increasing in resistance to the broader-spectrum antibiotics. This article reviews some of the aspects involving different infections in critically ill patients such as the most frequently isolated pathogens and the controversies about the use and misuse of antibiotics.

**UNITERMS:** Infection. Antibiotics. Cross Infection. Community - Acquired Infections. Intensive. Care Units.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - SEGRETTI J. Nosocomial infections and secondary infections in sepsis. **Crit Care Clin** 5: 177-189 1989.
- 2 - DAVID CMN. Complicações infecciosas do paciente em Ventilação mecânica. In: David CMN. ed. **Ventilação mecânica: Da fisiologia ao consenso brasileiro**. Editora Revinter, Rio de Janeiro, p. 221- 229, 1995.
- 3 - CONSENSO LATINOAMERICANO DE PNEUMONIA DO PACIENTE ADULTO HOSPITALIZADO, San Juan, Porto Rico, Janeiro de 1998.
- 4- DAVID CMN. Antibioticoterapia no paciente grave. In: DAVID CMN; GOLDWASSER RS & NÁCUL FE, eds. **Medicina intensiva: Diagnóstico e tratamento**. Editora Revinter, Rio de Janeiro, p. 256-267, 1997.
- 5 - BONE RC et al. **Pulmonary and critical care medicine**, Mosby, St. Louis, 1997.
- 6 - DORE PR et al. Incidence of anaerobes in ventilator associated pneumonia with use of a protected specimen brush. **Am J Respir Crit Care Med** 153: 1292-1298, 1996.
- 7 - ABBAS AK; LICHTMAN AH & POBER SJ. **Cellular and molecular immunology**. 3ª ed. W.B. Saunders, Philadelphia, p. 342-6l, 1997.
- 8 - BENDICEK P & CRYSTAL RG. Pulmonary macrophages. in: CRYSTAL RG; WEST ERW & BARNES PJ, eds. *The lung*. Lippincott, Raven, Philadelphia, p. 859-875, 1997.
- 9- ACCP/SCCM CONSENSUS CONFERENCE COMMITTEE. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. **Chest** 102: 1644-1655, 1992.
- 10- MCKELLAR PP. Treatment of community acquired pneumonias. **Am J Med** 79: 25-31, 1985. Suppl 2 A
- 11 - SALATA RA; LEDERMAN MM & SHLAES DM. Diagnosis of nosocomial pneumonia in intubated, intensive care unit patients. **Am Rev Respir Dis** 135: 426-432, 1987.
- 12 - WOLLSCHLAGER CM; KHAN FA & KAHN. Utility of radiography and clinical features in the diagnosis of community acquired pneumonia. **Clin Chest Med** 8: 393-404, 1987.
- 13 - KOLLEF MH. Ventilator associated pneumonia. **JAMA** 270: 1965-1970, 1993.
- 14 - DAVID CMN et al. Pathogenesis of the pneumonia in mechanical ventilated patients. In: **Anais, VII European Congress On Intensive Care Medicine**, Innsbruck. Austria 14-17 June, 1994.
- 15 - DONOWITZ GR & MANDELL GL. Acute pneumonia. In: MANDELL GL; DOUGLAS JR RG & BENNETT JE, eds. **Principles and practice of infectious diseases** 3th ed. Churchill Livingstone, New York, p. 540-555, 1990.
- 16 - FAGON JY; CHASTRE J & DOMART Y. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. **Am Respir Dis** 139: 877-884, 1989.
- 17- MATTHAY RA & MORITZ ED. Invasive procedures for diagnosing pulmonary infection - a critical review. **Clin Chest Med** 2: 3-18, 1981.
- 18 - TOBIN MJ. Diagnosis of pneumonia—techniques and problems. **Clin Chest Med** 8: 513-527, 1987.
- 19 - THORPE JE et al. Bronchoalveolar lavage for diagnosing acute bacterial pneumonia. **J Infect Dis** 155: 855-861, 1987.
- 20 - TORRE A. Accuracy of diagnostic tools for the management of nosocomial respiratory infections in mechanically ventilated patients. **Eur Respir J** 4 : 1010-1019, 1991.
- 21 - VIOLAN SJ et al. Comparative efficacy of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheter in the diagnosis of pneumonia in mechanically ventilated patients. **Chest** 103: 386-390, 1993.
- 22 - WASHINGTON II JA. Microbiologic diagnosis of lower respiratory tract infection. In: MURRAY JF & NADEL JA, eds. **Textbook of respiratory medicine**. Philadelphia, WB Saunders, p. 803-855, 1988.
- 23 - RELLO J et al. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. **Chest** 104: 1230-1235, 1993.
- 24 - SARAGOSI GA & JOHNSON PC. Community-acquired Pneumonia. In: DANTZKER DR & SCHARF SM, eds. **Cardiopulmonary critical care**. WB Saunders. Philadelphia, p. 449-463, 1998.
- 25 - JOHNSON PC & SARAGOSI GA. Hospital-acquired pneumonia and pneumonia in the immunosuppressed host. In: DANTZKER DR & SCHARF SM, eds. **Cardiopulmonary critical care**. WB Saunders, Philadelphia, p. 465-86, 1998.

Recebido para publicação em 04/03/98

Aprovado para publicação em 13/05/98