

PALESTRA/LECTURE

A lavagem broncoalveolar nas doenças infecciosas

BAL on infectious lung diseases

CARLOS ROBALO CORDEIRO*

I - INTRODUÇÃO

Apesar de a abordagem clínica, complementada com os apoios imagiológico e laboratorial, assumirem naturalmente um papel de relevo no diagnóstico das infecções respiratórias, a introdução da broncofibroscopia permitiu uma diversidade de métodos de recolha de amostras representativas de áreas respiratórias distais, conducentes, neste âmbito, a um eventual esclarecimento etiológico.

Assim, para além da Lavagem Broncoalveolar (LBA) - passível de ser realizada pela metodologia habitual, ou, também, de uma forma "cega" (sem recurso ao broncofibroscópio) e incluindo, igualmente, as suas variantes **protegida** (através da utilização de um catéter protegido e balonado com o intuito de isolar segmentos brônquicos, evitando, assim, contaminação pela flora oro e nasofaríngeas) e de **miniLBA** (com redução do volume de soro instilado) -, refiram-se, igualmente, os Aspirados

Brônquicos, os Escovados Brônquicos Protegidos (EBP), também realizáveis de uma forma cega e as Biópsias Brônquica e Transbrônquica.

I.1 - LBA: questões de natureza metodológica

I.1.a) Obtenção de amostras alveolares

Fundamentalmente para diagnóstico de infecções bacterianas, justifica-se a necessidade de recolha de amostras verdadeiramente representativas de componente alveolar, através da instilação mínima de 100 cc de soro salino, aconselhando-se, idealmente, utilização de 150 a 200 cc, não se recomendando, nesta abordagem, o aproveitamento isolado da 1ª seringa (de 20, de 50 ou de 60 cc) da LBA.

I.1.b) Quantificação da percentagem de recolha

Uma recuperação inferior a 10% da totalidade do volume de soro instilado não parece constituir amos-

* Professor Auxiliar de Fisiopatologia da Faculdade de Medicina de Coimbra
Assistente Hospitalar Graduado de Pneumologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

tra adequada para o diagnóstico de PAC, sabendo-se, no entanto, que a recolha pode ser dificultada, por exemplo, pelo edema das vias aéreas frequentemente presente nestes quadros clínicos.

I.1.c) Avaliação da contaminação pela flora orofaríngea

Existem diversos parâmetros (citológicos, bioquímicos ou bacteriológicos) passíveis de permitir, não apenas a identificação de eventual contaminação da LBA pela flora das vias aerodigestivas superiores, mas também a demonstração da origem broncoalveolar das amostras líquidas; assim, se uma percentagem de células epiteliais superior a 5% do total de células identificáveis corresponde a colheita não representativa, o doseamento de IgA secretória ou de lactoferrina confirma recolha mais distal; também, a realização concomitante de culturas orofaríngeas e, fundamentalmente, a contagem semiquantitativa (em unidades formadoras de colónias) de culturas de LBA, asseguram, em infecções bacterianas, a distinção entre infecção e colonização

I.1.d) Efeitos secundários

Para além da possibilidade de aparecimento, consequente à realização de uma LBA, quer de um infiltrado pulmonar, habitualmente transitório e não necessitando de terapêutica específica, quer de hemorragia alveolar, quase sempre insignificante, este método origina um grau variável de hipoxémia, que poderá, perante certas circunstâncias clínicas, determinar a escolha do procedimento diagnóstico.

Neste contexto diagnóstico e ainda por facilidade descritiva, entendeu-se agrupar as infecções respiratórias inferiores em: 1 - Pneumonias Adquiridas na Comunidade (PAC), no hospedeiro normal (onde se incluem as infecções micobacterianas e fúngicas não associadas a imunossupressão), 2 - Pneumonias Nosocomiais/Associadas à Ventilação (PAV) e 3 - Pneumonias do Hospedeiro Imunocomprometido.

II - PNEUMONIAS ADQUIRIDAS NA COMUNIDADE

A LBA com objectivo diagnóstico, no âmbito das

PAC, tem suscitado abordagens diferenciadas, revelando-se fundamental, neste contexto, o recurso a estudos bacterianos semiquantitativos, infelizmente nem sempre acessíveis.

Assim, recentemente, Speich *et al* (41) divulgaram, em 165 doentes com PAC, índices de 99% de especificidade no diagnóstico por LBA, com utilização das referidas contagens e relativamente a níveis superiores a 10^5 unidades formadoras de colónias (ufc). Neste mesmo estudo, no entanto, observaram-se baixos valores de sensibilidade, de apenas 33%, embora influenciados pela prévia medicação antibiótica; com efeito, a divisão desta população consoante a terapêutica em curso, revelou sensibilidades de 70% nos doentes sem antibioterapia em confronto com 12% quando da existência de cumprimento medicamentoso.

Aliás, a interferência da antibioterapia é igualmente notória relativamente à acuidade diagnóstica em pneumonias nosocomiais em geral e especificamente associadas à ventilação assistida. Com efeito, Soweine *et al* (40) obtiveram, em 63 doentes com pneumonia nosocomial, sensibilidades de 71% e de 88% com o recurso respectivo a LBA ($> 10^5$ ufc) ou a EBP ($> 10^3$ ufc), dramaticamente reduzidas (38% e 40%, respectivamente) após introdução antibiótica nas últimas 24 horas, o que permite afirmar a necessidade de diminuir os níveis de contagem semiquantitativa na utilização destas técnicas diagnósticas, nomeadamente perante antibioterapia de recente prescrição. Também, em 175 doentes com PAV, Marik *et al* (30) verificaram concordância diagnóstica com o recurso a miniLBA ($> 10^4$ ufc) ou a EBP ($> 10^3$ ufc) em 90% dos quadros clínicos, embora com identificação etiológica em apenas 37%, percentagem que se alterava, consoante a existência ou ausência de medicação antibiótica, para 27% e 43%, respectivamente.

Regressando às pneumonias da comunidade, também, em estudos comparativos de LBA com EBP (técnica de utilidade preferencial em infecções bacterianas como acontece na maioria das PAC), se têm verificado resultados quantitativos e qualitativos sensivelmente idênticos com o recurso a ambas as

metodologias diagnósticas, embora a determinação específica da etiologia não se reflecta em alteração apreciável da mortalidade, o que vem reforçar a ideia de indefinição, no âmbito das PAC, da mais eficaz estratégia diagnóstica.

II.1 – Pneumonias de Aspiração

Poder-se-á afirmar um particular interesse na utilização da LBA para o diagnóstico de pneumonias de aspiração, entidade com origem quer na comunidade, quer em ambiente hospitalar, através do recurso a indicadores semiquantitativos, como demonstrou Adams *et al* (1) com a utilização de um índice de carga lipídica intramacrofágica (ILM) alveolar.

Com efeito, em 80 doentes com consolidações radiológicas pulmonares, estes autores confirmaram elevados valores de sensibilidade (94%) e de factor preditivo negativo (98%) na afirmação de aspiração como causa de pneumonia, recorrendo a ILM superiores a 100.

Assim, nestes trabalhos, das 18 pneumonias aspirativas, apenas em uma se verificaram ILM de 94, com valores médios de 157; no entanto, nas restantes 62 pneumonias não aspirativas, sendo embora 47 a média de ILM, observaram-se sete determinações superiores a 100, com valor máximo de 303, variabilidade reflectida numa especificidade de 89% e num valor preditivo positivo de 71%, e que reafirma não constituir a LBA, obviamente, o único método diagnóstico de pneumonias aspirativas.

II.2 – Infecções Micobacterianas e Fúngicas

Relativamente ao diagnóstico de Tuberculose Pulmonar são conhecidas a baixa sensibilidade dos exames directos de expectoração e a demora na consequente obtenção de resultados culturais clássicos, embora minorada por metodologia mais actual (sondas Bactech).

Neste contexto, Mares *et al* (29) demonstraram,

num grupo de 66 doentes com baciloscopias de expectoração negativas, um aumento da acuidade diagnóstica imediata de 38% com a realização de broncofibroscopia e o recurso a LBA ou a Biópsia Transbrônquica (BTB), discutindo-se, no entanto, por diversos autores, o interesse relativo na utilização preferencial, para identificação de *Mycobacterium tuberculosis*, da LBA ou, apenas, do aspirado de secreções brônquicas.

Também nas infecções broncopulmonares fúngicas raramente os estudos de expectoração revelam o diagnóstico etiológico, em exame directo ou em cultura, sendo igualmente lentas as abordagens serológicas.

Assim, Baughman *et al* (6) revelaram, num trabalho em 22 doentes com infecção fúngica pulmonar nos quais os exames directos de expectoração foram negativos e apenas em uma cultura se identificou o agente etiológico, índices de positividade, através da recolha por LBA, de 34% e de 85% em estudos de esfregaço directo e de cultura, respectivamente, confirmando o interesse da utilização desta técnica, neste contexto infeccioso, na exclusão de outras etiologias responsáveis por infiltrados pulmonares.

III - PNEUMONIAS ASSOCIADAS A VENTILAÇÃO

A abordagem diagnóstica das PAV tem recentemente sido objecto de múltiplas análises na literatura médica (9,14,18,21,23,25,26,30,31,32,34,38,42,43,44,45), não sendo, aliás, isenta de controvérsia.

Estas pneumonias poderão ocorrer em cerca de 20% dos doentes em ventilação assistida, percentagem que parece atingir os 50% em presença de Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA) (29). Estes indicadores, mesmo na ausência de patologia pulmonar prévia, apresentam tendência para a progressão com a manutenção da entubação; assim, PAV manifestar-se-á em 7% dos casos até ao 10º dia, em mais de 30% até ao 30º dia e em números superiores a 60% com um mês de ventilação invasiva (31).

O espectro epidemiológico apresentado justifica

apreensão e implica opção frequente por métodos diagnósticos invasivos no eventual esclarecimento etiológico destes quadros clínicos. Assim, parecendo útil, nestes doentes, a realização de broncofibroscopia, mantém-se alguma ambiguidade, não apenas relacionada com os critérios diagnósticos, mas igualmente com a metodologia e a avaliação quantitativa de culturas a utilizar.

Como exemplo das referidas ambiguidades, atente-se nos resultados divulgados por Timsit *et al* (42), com a verificação de que, em duas diferentes colheitas obtidas por EBP no mesmo segmento pulmonar, o mesmo agente patogénico era isolado em apenas 75% das situações. E se a sensibilidade obtida com esta metodologia parece registar elevações consoante os níveis de contagem semiquantitativa – 65 a 76% com $> 10^3$ ufc (32) e 75 a 80% com $> 10^4$ ufc (13), Torres *et al* divulgaram, pelo contrário, valores de 28% de falsos positivos e de 41% de falsos negativos na utilização de EBP em PAV (43).

Nestas pneumonias, a LBA parece apresentar valores de sensibilidade sobreponíveis às verificadas através de EBP, de cerca de 80%, verificando-se vantagem diagnóstica no recurso concomitante às duas técnicas endoscópicas, conforme relatado por Violan *et al* (44) em estudos realizados em 45 doentes, com obtenção de sensibilidades de 76% com LBA isolada, 64% com EBP isolado e 88% conjugando as duas metodologias.

A este respeito afigura-se de extrema relevância a recente revisão de Baughman e Conrado (5). Com efeito, sumarizando dez trabalhos envolvendo centenas de doentes, estes autores reafirmaram, não apenas a importância das contagens semiquantitativas na abordagem diagnóstica etiológica das pneumonias através de LBA, como também as dificuldades particulares, a este nível, nas PAV. Assim, enquanto que em doentes não submetidos a entubação orotraqueal, contagens superiores a 10^4 ufc correspondiam quase sempre ao diagnóstico de pneumonia bacteriana e contagens inferiores a 10^3 ufc raramente se associavam a pneumonia, em doentes em ventilação assistida, mantendo-se a correspondência positiva para

níveis superiores a 10^4 ufc, já muitas pneumonias confirmadas por outras metodologias se acompanhavam de índices inferiores a 10^3 ufc na LBA, que se revelava, então, nesta perspectiva, de menor utilidade.

Neste contexto clínico, não havendo vantagem adicional na utilização de BTB, por ausência de acréscimo de sensibilidade, deverá incluir-se obrigatoriamente esta técnica para o diagnóstico diferencial de infiltrados pulmonares localizados ou difusos, de natureza não infecciosa (35).

Ao contrário, como seria de esperar, a Lavagem Broncoalveolar protegida assume, no âmbito das PAV, índices de acuidade diagnóstica mais elevados, comprovado pelos valores de 97% de sensibilidade e de 92% de especificidade obtidos, com esta técnica, por Chastre *et al* (14). Também, recorrendo a igual metodologia, Jolis *et al* (22) revelaram aumento de sensibilidade em doentes imunocomprometidos ventilados (69%), relativamente à utilização alternativa de LBA ou de EBP.

A diferenciação cronológica da frequência de infecção pulmonar em doentes em ventilação assistida, abordada no início deste capítulo, tem igualmente correspondência no espectro microbiológico respectivo. Assim, trabalhos de Croce *et al* (16), revelaram, em estudos de LBA realizados num grupo de 232 doentes, identificações preponderantes de *Hemophilus influenzae* e de microrganismos gram-positivos durante a primeira semana de entubação, com predominância de bactérias gram-negativas (nomeadamente *Acinetobacter* e *Pseudomonas*) após esse período. Estes dados apontam para a necessidade de um eventual ajuste da terapêutica antibiótica de acordo com a duração do internamento e reconhecem a LBA como método de relevante eficiência no apoio da evicção de terapêutica empírica evitável ou inconveniente.

Também Delclaux *et al* (18) verificaram, em 30 doentes com SDRA, que a realização repetida de EBP apenas através do tubo endotraqueal com periodicidade de 48 ou de 72 horas, seguida de LBA ($> 10^4$ ufc) perante suspeita de infecção, permitiu, não apenas a afirmação diagnóstica de pneumonia em 60% dos

quadros clínicos, em média 9.8 ± 5.7 dias após o início de SDRA, mas igualmente a conclusão de que 66% das PAV eram precedidas por colonização (do 2º ao 6º dias) com o mesmo microrganismo, determinando, assim, a utilidade do EBP "cego" na previsão infecciosa e como indicador terapêutico.

Aliás, trabalhos recentes (38) em 51 doentes revelaram que, se a adição de estudos mais invasivos (EBP e LBA) em complemento de aspirados endotraqueais conduziu a modificação da antibioterapia em 42% das situações, esse acréscimo diagnóstico não se traduziu em alterações significativas na mortalidade.

IV - PNEUMONIAS DO HOSPEDEIRO IMUNOCOMPROMETIDO

IV.1 – Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

A acuidade diagnóstica global da Broncofibroscopia e técnicas associadas nas infecções pulmonares em doentes com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA) é apontada, pela maioria dos autores, como correspondendo a valores superiores a 50%, registando-se, a este nível, uma particular utilidade na identificação de *Pneumocystis carinii*.

Aliás, Baughman *et al* (5) referenciam, recentemente, índices de sensibilidade superiores a 90% e de especificidade de cerca de 100% no diagnóstico deste parasita, em SIDA, através da utilização de LBA, discutindo, igualmente, as eventuais vantagens no recurso, apenas, a miniLBA.

Também, em publicação contemporânea, Caliendo *et al* (12) registaram indicadores semelhantes (82 a 95% de sensibilidade e 94% de especificidade) na afirmação etiológica do *Pneumocystis* através da técnica da Expectoração Induzida.

Foi, aliás, na identificação desta infecção pulmonar em portadores de SIDA que a metodologia da Expectoração Induzida se afirmou no âmbito semiológico da patologia respiratória, assumindo-se, actualmente, para além da comprovada eficácia associada a custos significativamente inferiores, a sua

utilidade eventualmente substitutiva (em situações particulares) relativamente a técnicas de maior invasibilidade.

No entanto, apesar da pneumocistose ter sido considerada a doença pulmonar infecciosa predominante em doentes com SIDA, diversos factores têm ultimamente concorrido para alterar esta percepção.

Assim, não apenas o facto de a população com esta imunodeficiência ser composta, de uma forma crescente, por toxicodependentes e minorias raciais e étnicas (grupos com elevada incidência de infecções bacterianas e micobacterianas), como também o progressivo aumento da longevidade dependente da relativa eficácia antiretroviral e da profilaxia para *Pneumocystis carinii*, têm contribuído para uma alteração do espectro microbiológico das infecções pulmonares em SIDA (29,36).

Aliás, dos 67 doentes com SIDA e suspeita de infecção pulmonar que foram submetidos, durante os anos de 1997 e 1998 no Serviço de Pneumologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), a broncofibroscopia e técnicas associadas e nos quais se obteve uma percentagem diagnóstica, por esta metodologia, de 36%, foi o seguinte o espectro microbiológico: 12 infecções por *Mycobacterium tuberculosis* (18%), 3 *Pneumocystis carinii* (4.5%), 3 *Candida albicans* (4.5%), 2 Citomegalovirus (3%), 2 *Streptococcus pneumoniae* (3%), 1 *Klebsiella pneumoniae* (1.5%), 1 *Aspergillus fumigatus* (1.5%), sendo de realçar a existência de 6% de coinfeção e uma acuidade diagnóstica, através da LBA, de 46%.

Mas a utilidade da LBA no âmbito da imunodeficiência adquirida não se esgota na identificação microbiológica, sendo conhecido o interesse na realização de estudos celulares a este nível.

Com efeito, Bofill *et al* (8) revelaram menores percentagens de linfócitos CD4 e elevação da subpopulação CD8 activada na LBA de doentes com SIDA e com doença pulmonar consequente à imunodeficiência.

No Serviço de Pneumologia dos HUC, em colaboração com o Serviço de Doenças Infecciosas do mesmo Hospital, trabalhos realizados em doentes

apenas com seropositividade para VIH e em doentes com SIDA e repercussões pulmonares, permitiram responsabilizar a população *Natural Killer* CD56 na identificação precoce e subclínica de eventual compromisso respiratório associado a esta infecção (4).

Também, numa perspectiva prognóstica, Agostini *et al* (2) apontam como factores preditivos de aumento da mortalidade, para além de variáveis clínicas, a elevação da percentagem de neutrófilos e a diminuição do número de linfócitos CD4 na LBA, sendo, segundo estes autores, factores preditivos de menores índices de mortalidade, o grau de alveolite e a elevação das populações macrofágica e CD3 na LBA.

IV.2 - Transplantações

A maior utilidade da broncofibroscopia no diagnóstico de pneumonia em doentes submetidos a transplante recente de órgão sólido parece situar-se no período que decorre da sexta à vigésima sexta semanas pós-transplante (5).

Aliás, em trabalho recentemente publicado, Ruiz *et al* (37) divulgaram, em 33 doentes transplantados renais com suspeita de infecção pulmonar, que 73% dos isolamentos microbiológicos se verificavam nos primeiros 180 dias pós-transplante. O estudo cronológico deste espectro infeccioso permitiu observar a) o predomínio da etiologia viral e de *Pneumocystis* no primeiro trimestre, b) uma distribuição uniforme das infecções bacterianas e c) uma identificação tardia de micobactérias e fungos.

Neste contexto, a sensibilidade da LBA oscilará entre os 66 e os 93%, afirmando-se, nestes doentes, um interesse acrescido no recurso a BTB, que, apesar de uma maior morbilidade (relacionada principalmente com risco hemorrágico), permitirá uma superior acuidade diagnóstica, nomeadamente perante infecções por Citomegalovirus (5,29). Já na identificação de *Pneumocystis carinii* ou de *Mycobacterium tuberculosis*, estes mesmos autores (5) sugerem a utilização da LBA (preferencialmente, da mini-LBA) ou do aspirado brônquico (com superior acuidade face a LBA), no

aumento da eficácia diagnóstica respectiva.

Em estudos realizados na Unidade de Transplantes dos HUC, em 22 doentes submetidos a transplantação hepática (dois dos quais com transplante intestinal concomitante) e com suspeita de infecção pulmonar, obtiveram-se 45% de identificações etiológicas através da realização da broncofibroscopia e técnicas associadas, correspondendo a 5 *Staphylococcus aureus*, 2 *Klebsiella pneumoniae*, 2 *Aspergillus fumigatus* e 1 *Cyterobacter freundii*.

V - CONCLUSÕES

Para além das perspectivas actualmente relacionadas com estudos de penetração e de quantificação da concentração de antibióticos no aparelho respiratório através da LBA ou da expectoração induzida (3), os trabalhos divulgados nos capítulos anteriores permitem retirar algumas conclusões relativamente à utilidade da LBA nas doenças infecciosas, que se apresentam, de acordo, ou com o enquadramento clínico definido, ou com a etiologia em causa.

V.1 - Enquadramento clínico

Assim, na PAC, a broncofibroscopia e técnicas associadas assumem interesse diagnóstico (idealmente com o recurso a estudos semiquantitativos) em doentes seleccionados, nomeadamente perante quadros clínicos graves ou insucessos terapêuticos.

Relativamente a PAV, saliente-se a dificuldade de comprovação do valor da LBA e do EBP na redução dos elevados índices de mortalidade.

Por último, é na presença de **imunossupressão**, adquirida ou medicamentosa, que a LBA tem revelado a sua eficácia e utilidade máximas.

V.2 - Etiologia infecciosa

Na identificação **bacteriana**, a LBA afirma-se de

utilidade diagnóstica com avaliação cultural semi-quantitativa, apresentando-se, em alternativa, o recurso a LBA protegida ou a EBP.

Em face de infecções **fúngicas** ou **micobacterianas**, a realização de broncofibroscopia e consequentes recolhas por LBA (ou, em alternativa, miniLBA ou simples aspirado brônquico), permitindo uma precoci-

dade diagnóstica, facilita a introdução atempada de terapêutica correcta.

O isolamento de *Pneumocystis carinii* exige a realização de LBA ou, em alternativa, de Expectoração Induzida.

Para o diagnóstico de infecção por *Legionella pneumophila* ou por *Citomegalovirus* as opções compreendem a LBA e a BTB.

BIBLIOGRAFIA

- ADAMS R, RUFFIN R, CAMPBELL D. The Value of the Lipid-laden Macrophage Index in the Assessment of Aspiration Pneumonia. *Aust N Z J Med* 1997; 27 (5): 550-553.
- AGOSTINI C, ADAMI F, POULTER LW, ISRAEL-BIET D., FREITAS E COSTA M, CIPRIANI A, SANCETTA R., LIPMAN MC, JUVIN K, TELES-ARAÚJO AD, CADROBI P, MASSAROTTO G, SEMENZATO G. Role of Bronchoalveolar Lavage in Predicting Survival of Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156 (5): 1501-1507.
- ARAI C, SUZUKI T. Studies on Penetration of Cefipime into Respiratory Tract Using Bronchoalveolar Lavage and Sputum. *JPN J Antibiot* 1997; 50 (11): 887-896.
- BAGANHA MF, MARQUES, MAT, LEITE I, ROBALO CORDEIRO C, MOTA PINTO A, TEIXEIRA ML, CORTE REAL R, NUNES MJ, LEITE C, PEGO A, SANTOS ROSA MA, MELIÇO SILVESTRE A, ROBALO CORDEIRO AJA. Subclinical alveolitis in asymptomatic individuals infected by HIV. *Eur Resp Journ* 1994; 7 (suppl 18): 121.
- BAUGHMAN RP, CONRADO CE. Diagnosis of Lower Respiratory Tract Infections. *Chest* 1998; 113: 219-223 S.
- BAUGHMAN RP, DOHN MN, LOUDON RG, FRAME PT. Bronchoscopy with bronchoalveolar lavage in tuberculosis and fungal infections. *Chest* 1991; 99: 92-97.
- BAUGHMAN RP, LIMING JD. Diagnostic Strategies in Pneumocystis Carinii Pneumonia. *Front Biosci* 1998; 3: 1-12.
- BOFILL M., LIPMAN M., MCLAUGHLIN JE, JOHNSON MA, POULTER LW. Changes in Lung Lymphocyte Populations Reflect those seen in Peripheral Blood in HIV-1 Positive Individuals. *Eur Respir J* 1998; 11 (3): 548-553.
- BONTEN MJ, BERGMANS DC, STOBBERINGH EE, VAN DER GEEST, DE LEEUW PW, VAN TIEL FH, GAILLARD CA. Implementation of Bronchoscopic Techniques in the Diagnosis of Ventilator-associated Pneumonia to reduce Antibiotic use. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156 (6): 1820-1824.
- BROWN MJ, WORTHY AS, FLINT JD, MULLER NL. Invasive Aspergillosis in the Immunocompromised Host: Utility of Computed Tomography and Bronchoalveolar Lavage. *Clin Radiol* 1998; 53 (4): 255-257.
- Bronchoalveolar Lavage. Cytological and Clinical Applications. Stanley MW, Henry-Stanley MJ, Iber C. Eds. IGAKUSHOIN New York 1991.
- CALIENDO AM, HEWITT PL, ALLEGA JM, KEEN A, RUOFF KL, FERRARO MJ. Performance of a PCR assay for detection of Pneumocystis carinii from respiratory specimens. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 979-982.
- CHASTRE J, TROUILLET L. The role of Bronchoscopy in the Diagnosis of Nosocomial Bacterial Infections. *J Bronchol*. 1997; 4: 54-67.
- CHASTRE J, FAGON JI, SOLER P. 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* 1988; 85: 499-506.
- Clinical Guidelines and Indications for Bronchoalveolar Lavage. Klech H., Hutter C., Costabel U. Eds. *Eur Resp Rev* 1992; 8 (2): 47-127.
- CROCE MA, FABIAN TC, WADDLE-SMITH L, MELTON SM, MINARD G, KUDSK KA, PRITCHARD FE. Utility of Gram's Stain and efficacy of Quantitative Cultures for Posttraumatic Pneumonia: a Prospective Study. *Ann Surg* 1998; 227 (5): 743-751.
- DE LA HOZ RE, BYRNE SK, HAYASHI S, SHERLOCK C., COOK D, HOGG JC. Diagnosis of Cytomegalovirus Infection in HIV-infected Patients with Respiratory Disease. *Clin Diagn Virol* 1998; 10 (1): 1-7.
- DELCLAUX C, ROUPIE E, BLOT F, BROCHARD L,

- LEMAIRE F, BRUN-BUISSON C. Lower respiratory tract colonization and infection during severe acute respiratory distress syndrome: incidence and diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1092-1098.
19. DJAMIN RS, DRENT M, SCHREURS AJ, GROEN EA, WAGENAAR SS. Diagnosis of Pneumocystis Carinii Pneumonia in HIV-positive Patients. Bronchoalveolar Lavage vs. Bronchial Brushing. *Acta Cytol* 1998; 42 (4): 933-938.
 20. DUNAGAN DP, BAKER AM, HURD DD, HAPONIK EF. Bronchoscopy Evaluation of Pulmonary Infiltrates Following Bone Marrow Transplantation. *Chest* 1997; 111: 135-141.
 21. GERBEAUX P, LEDORAY V, BOUSSUGES A, MOLE-NAT F, JEAN P, SAINTY JM. Diagnosis of Nosocomial Pneumonia in Mechanically Ventilated Patients: Repeatability of Bronchoalveolar Lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 76-80.
 22. JOLIS R CASTELA J, PUZO C, COL P, ABELEDO C. Diagnostic value of protected BAL in diagnosing pulmonary infections in immunocompromised patients. *Chest* 1996; 109: 601-607.
 23. JOLLIET P, CHEVROLET JC. Bronchoscopy in the Intensive Care Unit. *Intensive Care Med* 1992; 18: 160-169.
 24. KIEHL MG, OSTERMANN H, THOMAS M., BIRKFELLNER T, KIENAST J. Inflammatory Mediators in BAL Fluid as Markers of Evolving Pneumonia in Leukocytopenic Patients. *Chest* 1997; 112 (5): 1214-1220.
 25. KIRTLAND SH, CORLEY DE, WINTERBAUER RH, SPRINGMEYER SC, CASEY KR, HAMPSON NB, DREIS DF. The Diagnosis of Ventilator-associated Pneumonia: a comparison of Histologic, Microbiologic and Clinical Criteria. *Chest* 1997; 112: 445-457.
 26. KOLLEF MH, WARD S. The Influence of Mini-BAL Cultures on Patient Outcomes: Implications for the Antibiotic Management of Ventilator-associated Pneumonia. *Chest* 1998; 113 (2): 412-420.
 27. Le Lavage Broncho-alveolaire chez L'Homme. Biserte G., Chrétien J., Voisin C., Eds. INSERM Paris 1979.
 28. Les Techniques de Prélèvement Diagnostique en Pratique Pneumologique. Wallaert B. Ed. *Rev Mal Respir* 1992; 9: 1-122.
 29. MARES DC, WILKES DS. Bronchoscopy in the Diagnosis of Respiratory Infections. *Curr Opin Pulm Med* 1998; 4: 123-129.
 30. MARIK PE, CAREAU P. A comparison of Mini-bronchoalveolar Lavage and Blind-protected Specimen Brush Sampling in Ventilated Patients with Suspected Pneumonia. *J Crit Care* 1998; 13 (2): 67-72.
 31. Mechanical Ventilation from Intensive Care to Home Care. Roussos C Ed. *Eur Resp Monograph* 8, 1998.
 32. PIVA E, DE TONI S, SERVIDIO G, BORIN P, PLEBANI M. Phagocytic Activity of Bronchoalveolar Lavage Neutrophils in Intensive Care Unit Patients on Mechanical Ventilation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1997; 832: 358-362.
 33. PRAKASH UD. Bronchoscopy. New York, Raven Press Publ, 1994.
 34. PRETAKES A, NANAS S, ARGYROPOULOU A, MARGARITI G, KYPRIANOU T, PAPAGALOS E, PANIARA O, ROUSSOS C. The Diagnostic Value of Gram Stain of Bronchoalveolar Lavage Samples in Patients with Suspected Ventilator-associated Pneumonia. *Scand J Infect Dis* 1998; 30 (1): 43-47.
 35. PUGIN J, AUCKENTHALER R, DELASPRES O, VAN GESSEL E, SUTER PM. Rapid diagnosis of gram negative pneumonia by assay of endotoxin in Bronchoalveolar lavage fluid. *Thorax* 1992; 47: 547-549.
 36. ROSEN MJ. Respiratory infections in patients with HIV. *Curr Opin Pulm Med* 1995; 1: 216-222.
 37. RUIZ LA, GIL P, ZALACAIN R, CABRIADA V, BARRÓN J, GARCÍA-RIEGO A, LLORENTE JL. Utilidad del Lavado Broncoalveolar en el Paciente Trasplantado Renal com Sospecha de Infección Respiratoria. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 388-393.
 38. SACHEZ-NIETO JM, TORRES A, GARCIA-CORDOBA F, EL-EBIARY M, CARRILLO A, RUIZ J, NUNEZ ML, NIEDERMAN M. Impact of Invasive and Noninvasive Quantitative Culture Sampling on Outcome of Ventilator-associated Pneumonia: a Pilot Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157 (2): 371-376.
 39. SAULEDA J, MAIMO A, RIERA M, RAMIREZ J, TOGORES B, PONS S, PYERAS A, AGUSTI AG. A new Bronchoscopy Technique for the Diagnosis of bacterial Pneumonia in HIV positive Patients. *Respir Med* 1997; 91 (9): 530-536.
 40. SOUWEINE B, VEBER B, BEDOS JP, GACHOT B, DOMBRET MC, REGINER B, WOLFF M. Diagnostic Accuracy of Protected Specimen Brush and Bronchoalveolar Lavage in Nosocomial Pneumonia: Impact of Previous Antimicrobial Treatments. *Crit Care Med* 1998; 26 (2): 236-244.
 41. SPEICH R, HAUSER M, HESS T, WUST J, GREBSKI E, KAYSER FH, RUSSI EW. Low Specificity of the Bacterial Index for the Diagnosis of Bacterial Pneumonia by bronchoalveolar Lavage. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17 (2): 78-84.
 42. TIMSIT JF, MISSET B, FRANCOUAL S, GOLDSTEIN FW, VAURY P, CARLET J. Is Protected Specimen Brush a Reproducible Method to Diagnose ICU-acquired Pneumonia? *Chest* 1993; 104:104-108.
 43. TORRES A, EL-EBIARY M, RADRO L. Validation of Different Techniques for the Diagnosis of Ventilator-associated Pneumonia: Comparison with Immediate *post-mortem*

- Pulmonary Biopsy. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 324-331.
44. VIOLAN JS, DECASTRO FR, LUNA JC, BENITEZ AB, ALONSO JLM. Comparative Efficacy of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheter in the diagnosis of pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest* 1993; 103: 386-390.
45. WERMERT D, MARQUETTE CH, COPIN MC, WALLET F, FRATICELLI A, RAMON P, TONNEL AB. Influence of Pulmonary Bacteriology and Histology on the Yield of Diagnostic Procedures in Ventilator-acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158 (1): 139-147.
46. WUNDERINK RG. Diagnosis of Pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 1996; 2: 213-217.
-