

Décio Diamant<sup>1</sup>, Reinaldo Salomão<sup>1</sup>, Otelo Rigatto<sup>1</sup>, Brenda Gomes<sup>1</sup>, Eliezer Silva<sup>2</sup>, Noêmia Barbosa Carvalho<sup>3</sup>, Flavia Ribeiro Machado<sup>4</sup>

## Diretrizes para tratamento da sepse grave/choque séptico – abordagem do agente infeccioso - diagnóstico

*Guidelines for the treatment of severe sepsis and septic shock – management of the infectious agent - diagnosis*

1. Sociedade Brasileira de Infectologia – SBI – Brasil.
2. Associação de Medicina Intensiva Brasileira – AMIB – Brasil.
3. Associação Médica Brasileira – AMB – Brasil.
4. Instituto Latino Americano de Sepse – ILAS – Brasil.

### RESUMO

A sepse tem alta incidência, alta letalidade e custos elevados, sendo a principal causa de mortalidade em unidades de terapia intensiva. Está claramente demonstrado que pacientes reconhecidos e tratados precocemente tem melhor

prognóstico. Nesse sentido, a abordagem precoce do agente infeccioso, tanto no sentido do diagnóstico como no controle do foco infeccioso são fundamentais para a boa evolução do paciente. A presente diretriz aborda as evidências disponíveis na literatura em relação às principais estratégias para esse diagnóstico.

### INTRODUÇÃO

O diagnóstico de infecção num paciente séptico é de fundamental importância. Embora nem sempre seja fácil detectar o foco primário, esta deve ser uma preocupação constante para o controle da sepse grave. A correta individualização do local primário do processo infeccioso possibilita a realização de exames específicos, que podem conduzir à identificação dos microrganismos responsáveis.

A conduta terapêutica, incluindo a antimicrobiana, vai diferir, substancialmente, de acordo com o local da infecção primária e a não identificação deste local possibilitará maior probabilidade de erro terapêutico. Vários trabalhos demonstram que a escolha inicial inadequada do esquema antimicrobiano pode levar a aumento significativo da taxa de mortalidade em pacientes sépticos.

Considerando o que existe de evidência na literatura médica, apontaremos como conduzir ao diagnóstico infeccioso nas infecções graves e as condutas a serem tomadas para seu controle local. Discutiremos, individualmente, os quadros infecciosos mais comuns de infecção grave e os procedimentos que têm sido validados em trabalhos científicos representativos para seu tratamento.

### OBJETIVOS

- Identificar as melhores estratégias para identificação do agente infeccioso, bem como estabelecer as técnicas adequadas para coleta;
- Avaliar a efetividade e a segurança do controle do foco infeccioso em pacientes com sepse grave ou choque séptico, tais como retirada de cateteres, remoção cirúrgica precoce e drenagem do derrame pleural;
- Revisar as recomendações da terapia antimicrobiana para os pacientes com sepse, em termos de indicação, precocidade de administração, ajustes de dose, tempo de uso, papel de antibioticoterapia combinada e descalonamento.

Essa diretriz faz parte do projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira. Publicada previamente. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/58.pdf>.

**Final de elaboração:** Julho de 2009.

**Revisada em:** Dezembro de 2010.

**Conflitos de interesse:** Décio

Diamant participa de estudos clínicos patrocinados pelos Laboratórios Schering-Plough, Pharmasset e Janssen.

**Autor correspondente:**

Flavia Ribeiro Machado  
R. Napoleão de Barros 75 – 5º andar  
CEP: 04024-900- São Paulo (SP),  
Brasil.  
Fone: (11) 5576-4069  
E-mail: fmachado.dcir@epm.br

### Descrição do método de coleta de evidência

Foi utilizada a base de dados Medline (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) com os descritores: *inappropriate antimicrobial therapy; de-escalating antimicrobial therapy; blood culture and sepsis or septic shock; blood culture and collection technique; skin antiseptics and blood cultures; blood culture contamination; skin preparation or skin or venipuncture site disinfection; changing needles and blood cultures; community acquired pneumonia and sputum culture; nosocomial or ventilator associated pneumonia and sputum culture; lung biopsy or thoracoscopy and pneumonia or pneumonitis; catheter related bloodstream infection; urine culture and bacteriuria; catheter-associated urinary tract infections*. Esta busca gerou 8.846 artigos, sendo selecionados 115.

### Grau de recomendação e força de evidência

**A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

**B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

**C:** Relatos de casos (estudos não controlados).

**D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

### 1. É importante a identificação do agente etiológico?

À primeira vista pode parecer óbvio que a identificação do agente etiológico causador do episódio de sepse é importante. Entretanto, qual é a evidência que a utilização de métodos de diagnóstico microbiológico teria algum impacto na letalidade da sepse?

Há evidência que pacientes com sepse que receberam antibioticoterapia adequada ao perfil de sensibilidade do agente infeccioso isolado em cultura tiveram menor letalidade do que aqueles indivíduos que receberam terapia inadequada (**B**).<sup>(1)</sup> Além disso, pacientes que estavam recebendo antibióticos inadequados e que tiveram a terapia ajustada de acordo com o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos na época do recebimento do resultado das culturas puderam ter melhores chances de redução da letalidade, embora menores do que aqueles que receberam de forma precoce. Quanto mais precoce for a antibioticoterapia adequada, melhor será o prognóstico do paciente (**B**).<sup>(1-16)</sup>

O uso de antibioticoterapia adequada permite o descalonamento da antibioticoterapia empírica para terapia mais específica, de acordo com o perfil de sensibilidade do microrganismo e pode diminuir o risco de aparecimento de bactérias resistentes (**D**).<sup>(17-20)</sup> O descalonamento dos antibióticos para medicamentos mais específicos e em menor número reduz o custo da terapia (**B**).<sup>(21-26)</sup>

### Recomendação

• Recomenda-se sempre tentar identificar o agente etiológico da infecção por meio de métodos microbiológicos, imunológicos ou moleculares. Isso é fundamental para a adequação da antibioticoterapia, quer para cobrir agentes que eram resistentes ao esquema empírico inicial, quer para reduzir o espectro antimicrobiano da terapia empírica (descalonamento), reduzindo custos e pressão seletiva.

### 2. Hemoculturas devem ser coletadas de todos os pacientes com sepse grave a despeito do foco infeccioso?

É importante a coleta de culturas, pois estas constituem o principal meio de diagnóstico etiológico disponível na prática clínica. Dentre as culturas a serem colhidas, as hemoculturas têm papel primordial, pois na sepse pode haver microrganismos circulando na corrente sanguínea de forma contínua ou intermitente. Os microrganismos entram na circulação sanguínea a partir de um ou mais focos infecciosos, independente de sua localização e podem se instalar em outros tecidos, formando focos secundários. Entre 30% a 50% dos pacientes com sepse grave têm hemoculturas positivas. Pneumonia e infecções intra-abdominais são as mais frequentemente associadas à bacteremia secundária (**B**).<sup>(27,28)</sup> Muitos casos de sepse não têm foco definido (**D**).<sup>(29)</sup> Quando o paciente tem foco definido e este for passível de análise microbiológica (urina, escarro, líquidos cavitários, líquido, etc.), deve-se colher cultura desses materiais concomitantemente às hemoculturas.

Apesar de pacientes com sepse grave e choque séptico com hemoculturas positivas e negativas compartilharem os mesmos fatores de risco e praticamente a mesma letalidade (**B**).<sup>(30)</sup> a identificação do microrganismo causador do episódio séptico, mesmo a posterior, tem implicações importantes,

como o ajuste da antibioticoterapia para drogas de espectro mais específico (descalonamento), com a consequente redução da pressão ecológica sobre o ambiente hospitalar, reduzindo o aparecimento de bactérias resistentes e redução de custos de tratamento.

Além disso, a adequação da antibioticoterapia à sensibilidade do microrganismo resulta em menor letalidade (**B**).<sup>(1-16,21,22,24-26)</sup> (**D**).<sup>(17-20)</sup> Alguns estudos têm demonstrado que a coleta de hemoculturas em pacientes hospitalizados com pneumonia comunitária sem fatores de risco pode não ser custo-efetiva, devido ao baixo índice de positividade (**B**).<sup>(31)</sup> (**C**).<sup>(32)</sup> Todavia, nos casos mais graves, com bacteremia, sepse grave ou choque séptico, a coleta de hemoculturas pode auxiliar na identificação do agente causador, em caso de positividade, e na orientação da terapia antimicrobiana, apesar de, eventualmente, o microrganis-

mo isolado no sangue não ser o causador da pneumonia, principalmente quando há outros focos de infecção além dos pulmões (B).<sup>(33)</sup>

### Recomendação

- Recomenda-se sempre a coleta de culturas do sangue e outros locais suspeitos de infecção de pacientes com sepse.

### 3. A técnica de coleta da hemocultura interfere em sua sensibilidade e especificidade?

A sensibilidade e a especificidade das hemoculturas podem ser afetadas pela técnica de coleta, gerando resultados falso-positivos ou falso-negativos. O preparo da pele com antissépticos é importante. Em ambientes de trabalho atarefados, como unidades de terapia intensiva ou de emergência, pode haver pressão por coletas rápidas, devido ao estado grave dos pacientes. A assepsia nesses casos pode ser inadequada, resultando em contaminação das hemoculturas. O preparo da pele com antissépticos de efeito lento, como o Povidine ou álcool a 70%, só é indicado se for possível esperar dois minutos pelo seu efeito após a aplicação. Antissépticos mais rápidos, como a clorexidina e a tintura de iodo, que agem em 10 segundos, são mais indicados (A)<sup>(34-36)</sup>(B)<sup>(37)</sup>(C)<sup>(38)</sup>(D).<sup>(39)</sup> A coleta, quando realizada por pessoas treinadas, resulta em melhores resultados, com menor índice de contaminação (B).<sup>(40,41)</sup> Após a coleta do sangue não há necessidade de troca de agulhas para inoculá-lo nos frascos de hemocultura, pois esse procedimento, além de não reduzir os índices de contaminação, expõe os profissionais da coleta ao risco de acidentes por agulha e aumenta o custo da coleta. Antes da inoculação do sangue nos frascos de hemocultura é aconselhável desinfetar o local da inoculação, geralmente a tampa de borracha (B).<sup>(42,43)</sup>

A coleta de hemoculturas deve ser realizada preferencialmente em veias periféricas. A coleta de hemoculturas por cateteres geralmente resulta em contaminação destas e só é válida para o diagnóstico de infecção da corrente sanguínea relacionada a cateter (ICSRC). Nesses casos, a coleta é feita simultaneamente de veias periféricas e do cateter, visando observar se o microrganismo cultivado é o mesmo nos dois locais (B).<sup>(44-46)</sup> As hemoculturas devem ser colhidas preferencialmente antes do início da antibioticoterapia, para evitar interferência dos antibióticos no crescimento bacteriano (falso negativo). Entretanto, a diluição dos antimicrobianos no meio de cultura pode resultar em concentrações abaixo daquela que seria inibitória para a bactéria e poderia permitir seu crescimento, assim, culturas devem ser colhidas mesmo que antibióticos já tenham

sido empregados (B).<sup>(47)</sup> Devem ser colhidas mais de uma amostra e até três amostras com intervalos de tempo entre as coletas. A recomendação do volume de coleta depende do sistema de hemocultura que está sendo utilizado. Em geral, deve ser na proporção de 1:5 a 1:10 ml de sangue para meio de cultura, em se tratando de adultos. A bacteremia, em geral, é intermitente e a chance de cultivar o microrganismo aumenta com o número de coletas com certo tempo entre elas. Porém, coletar mais de três amostras pode ser economicamente inviável, além de demandar tempo em detrimento de início do tratamento empírico com antimicrobianos.

O momento da coleta deve ser o mais breve possível, visando à programação a terapia empírica também o mais breve possível. Além disso, um estudo aponta que não há benefícios no intervalo de coleta (B).<sup>(48)</sup> Considerando-se que o benefício do intervalo entre as coletas não está claramente demonstrado e que esse intervalo vai resultar em atraso no início do antimicrobiano, no contexto do paciente em sepse grave não se recomenda a coleta com intervalo de tempo. A proporção sangue: meio de cultura deve respeitar as normas técnicas do sistema de hemocultura que estiver sendo utilizado, lembrando que existe variação de desempenho entre os diversos sistemas comerciais de hemocultura, com diferentes sensibilidades e especificidades (B).<sup>(49-54)</sup> A quantidade de sangue a ser colhida pode influir no resultado: quanto maior o volume, maior a probabilidade de detecção do patógeno, principalmente quando a bacteremia é intermitente ou com baixo número de bactérias circulantes (B).<sup>(47,55-57)</sup>

Em relação à interpretação dos resultados, quando bactérias da flora cutânea (*Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium sp*, *Propionobacterium acnes*, *Bacillus sp*, exceto *B. anthracis*) crescem em apenas uma amostra, é maior a probabilidade que sejam contaminantes. O risco de contaminação, em geral, é estimado em 3% para uma amostra. Se há crescimento dessas bactérias em duas amostras ou mais, a probabilidade de contaminação cai para menos de um em 1000 ( $0,03 \times 0,03 = 0,0009$ ). Assim, deve-se ter precaução ao interpretar esse tipo de resultado de hemoculturas como falso-positivo. Todavia, quando há crescimento de microrganismos do tipo *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae*, *E. coli* e outras enterobactérias, *P. aeruginosa*, *B. fragilis* e *Candida sp*, quase sempre se trata de infecção da corrente sanguínea (B)<sup>(58-61)</sup>(D).<sup>(62-64)</sup>

### Recomendação

- Em pacientes com sepse grave ou choque séptico, recomenda-se a coleta de três amostras de hemoculturas, ajustando-se a quantidade de sangue ao especificado em

cada frasco, evitando-se o atraso no início da antibioticoterapia. Deve-se proceder à correta desinfecção da pele antes da coleta, evitando-se a coleta por meio de cateteres, exceto na suspeita de bacteremia associada ao mesmo.

#### 4. A coleta e a forma de coleta de espécime respiratório interferem na capacidade de prover o diagnóstico etiológico de pneumonia comunitária?

A coleta de escarro para o diagnóstico de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é um desafio, devido às dificuldades técnicas para a obtenção de material adequado. O escarro obtido por simples expectoração, na maioria das vezes, é contaminado pela saliva ou por secreções das vias aéreas superiores, resultando em falso-positivo ou falso-negativo. A análise do escarro deve ser feita nas porções purulentas, onde há menos de 10 células epiteliais ou mais de 25 polimorfonucleares por campo de pequeno aumento ( $\times 100$ ) (B)<sup>(65)</sup>(D).<sup>(66)</sup> O achado de diplococos Gram-positivos é específico (85 a 100%) para pneumococo, mas tem sensibilidade muito variável (15 a 100%) (A)<sup>(67)</sup>(B).<sup>(68,69)</sup>

Existem muitas limitações para o uso do escarro como meio diagnóstico de PAC. Muitos pacientes não produzem escarro, principalmente no início da doença. Mesmo com supervisão de pessoal treinado, a coleta do escarro muitas vezes é inadequada e, frequentemente, há contaminação por bactérias patogênicas ou não patogênicas das vias aéreas superiores, especialmente em doentes crônicos, levando a erros de interpretação do teste. Mais erros podem ser causados pela interpretação dissociada entre o resultado do Gram e da cultura do escarro. Além disso, antibioticoterapia prévia também altera o resultado (D).<sup>(70)</sup>

O escarro induzido tem sido utilizado e foi mais estudado em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) vítimas de pneumonite intersticial. Seu desempenho diagnóstico talvez seja um pouco melhor que o escarro sem indução, mas, certamente, é menor que o lavado brônquico com ou sem broncoscopia. No caso de pacientes com AIDS e pneumonia por *Pneumocystis jirovesi*, previamente denominado *Pneumocystis carinii*, essa técnica tem sensibilidade de 13% a 55,5% e especificidade de 98,6% e esses números podem ser melhorados se for feita a detecção do *P. jirovesi* com imunofluorescência direta em vez de coloração (B).<sup>(71,72)</sup> Em pacientes portadores do vírus da AIDS (HIV positivos) ou com AIDS, o escarro não induzido como meio diagnóstico de PAC tem o mesmo desempenho que em pacientes HIV negativos (B).<sup>(73)</sup>

No caso de pacientes com PAC grave, com insuficiência respiratória aguda que necessitem de intubação e ventilação mecânica, a coleta de secreção por meio do lavado brônquico, sem broncoscopia, associada à cultura semi-

quantitativa com limiar de 10.000 unidades formadoras de colônias por mililitro ( $10^4$  UFC/ml), tem boa sensibilidade, variando de 58% a 83%, sendo maior que o lavado obtido por broncoscopia, com a vantagem de ser menos invasiva e de fácil execução. Essa técnica permite identificar os agentes causadores da pneumonia em grande parte dos casos, se for feita precocemente.

Após a identificação do patógeno, há possibilidade de adequar a terapia antimicrobiana. Pode-se, também, utilizar a cultura de aspirado traqueal naqueles pacientes que venham a ser intubados, com limiar de  $10^5$ - $10^6$  UFC/ml.

#### Recomendação

- Nos pacientes graves, recomenda-se a coleta de cultura quantitativa de escarro, aspirado traqueal ou de lavado brônquico, com ou sem broncoscopia.

#### 5. A coleta e a forma de coleta de espécime respiratório interferem na capacidade de prover o diagnóstico etiológico de pneumonia hospitalar ou associada à ventilação mecânica?

O diagnóstico da pneumonia hospitalar depende inicialmente de alto grau de suspeita. A presença de infiltrados na radiografia de tórax na vigência de dois dos seguintes parâmetros: febre ou hipotermia, expectoração purulenta e leucocitose ou leucopenia, tem alta sensibilidade, mas baixa especificidade para o diagnóstico de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) (B)<sup>(74)</sup>(D).<sup>(75)</sup>

A coleta de material para diagnóstico de PAV pode ser feita por meio de técnicas invasivas, como broncoscopia e lavado broncoalveolar ou técnicas não-invasivas, como aspirado traqueal. Estudos demonstram que as duas abordagens têm resultados semelhantes em relação a letalidade, tempo de permanência hospitalar, uso e modificação da antibioticoterapia (A)<sup>(76-79)</sup>(B).<sup>(80)</sup> Ambas as técnicas devem ser feitas de forma semiquantitativa, de forma a se determinar o número de unidades formadoras de colônia (UFC) presentes em cada amostra. Como a coleta do aspirado traqueal tem maior chance de contaminação, o ponto de corte para considerar o resultado significativo deve ser superior ( $10^5$  ou  $10^6$ ) ao do lavado broncoalveolar ( $10^4$ ) ou do escovado protegido ( $10^3$ ).

A coleta do lavado broncoalveolar bilateral, por broncoscopia ou com sondas especializadas, aumenta a sensibilidade do meio diagnóstico, desde que as amostras de ambos os pulmões apresentem resultados similares. Deve-se levar em conta que a PAV é uma afecção geralmente bilateral e colher amostras de ambos os pulmões aumenta a chance de diagnosticar o microrganismo envolvido na patologia. Entretanto, nos casos de acometimento unilate-

ral, a amostragem bilateral pode inocular microrganismos patogênicos no pulmão sadio (B).<sup>(81)</sup>

Deve-se lembrar que as hemoculturas têm baixa sensibilidade para detectar o mesmo microrganismo isolado na cultura de escarro ou lavado broncoalveolar. A presença de bacteremia não é capaz de prever complicações, não se relaciona ao tempo de permanência hospitalar e não identifica pacientes com doença mais grave. O isolamento de microrganismo na hemocultura não confirma que ele seja o patógeno causador da PAV (B).<sup>(33)</sup>

### Recomendação

- Em locais onde não há broncoscopia disponível 24 horas, a técnica de coleta de escarro por aspiração traqueal é válida e tem o mesmo desempenho microbiológico da broncoscopia com lavado broncoalveolar (B).<sup>(82-84)</sup> Recomenda-se a coleta de culturas semiquantitativas por meio de aspirado traqueal ou broncoscopia com lavado brônquico utilizando-se pontos de corte diferentes.

## 6. É importante em termos prognósticos realizar biopsia pulmonar para o diagnóstico de pneumonia (infiltrado não infeccioso) e no diagnóstico do agente etiológico dessa pneumonia em pacientes imunocompetentes e imunocomprometidos?

A biopsia de pulmão tem sido utilizada para ajudar no diagnóstico etiológico da pneumonite intersticial em pacientes imunocomprometidos, nos quais há maior incidência de patógenos não usuais, como citomegalovírus, *Pneumocystis jirovesi*, etc. Em pacientes portadores de AIDS ou câncer, o aparecimento de infiltrados intersticiais na radiografia de tórax constitui um desafio diagnóstico. A urgência do quadro de insuficiência respiratória aliada à deficiência do sistema imune impõe rapidez ao processo de investigação diagnóstica e instituição de terapia antimicrobiana empírica. A ocorrência de infecção por patógenos que dificilmente crescem em meios de cultura habitualmente utilizados no diagnóstico microbiológico de rotina, aliada às dificuldades técnicas na aplicação de métodos de detecção de antígenos, anticorpos e ácidos nucleicos, nem sempre disponíveis ou aplicáveis, faz que seja necessária a utilização da biopsia de pulmão para ajudar no diagnóstico etiológico da pneumonite intersticial, resultando em tratamento adequado em tempo hábil. A identificação do microrganismo envolvido permite dirigir a terapia antimicrobiana, evitando efeitos adversos e custos de múltiplas medicações, além de reduzir a letalidade. A utilização de imunohistoquímica no exame anatomopatológico é de grande auxílio no diagnóstico precoce de afecções virais, fúngicas e parasitárias (B).<sup>(85)</sup> Entretanto, um estudo com-

parou a mortalidade de pacientes com câncer submetidos à biopsia pulmonar com a terapia antimicrobiana empírica com antibióticos de largo espectro associados à eritromicina e sulfametoxazol-trimetoprim. A mortalidade foi igual nos dois grupos, mas o grupo submetido à biopsia teve maior número de complicações. Os pacientes do grupo submetido à terapia empírica sem biopsia que apresentavam deterioração do estado clínico eram biopsiados após alguns dias. Os autores concluíram que, em pacientes com câncer, especialmente aqueles sem neutropenia, a biopsia de pulmão pode ser reservada aos casos que não respondem à terapia antimicrobiana de largo espectro (A).<sup>(86)</sup>

A biopsia pulmonar, em casos de patologia pulmonar intersticial, pode ser de grande valia nos pacientes que não apresentam melhora clínica apenas com terapia antimicrobiana empírica e naqueles casos nos quais não foi possível diagnosticar o agente etiológico utilizando-se de métodos não-invasivos. Também é fundamental para o diagnóstico de neoplasias pulmonares, cujo quadro clínico e radiológico por vezes se confunde com patologias infecciosas, como no caso dos linfomas e da linfangite carcinomatosa (A).<sup>(87)</sup>

A biopsia pulmonar pode ser feita por broncoscopia (transbrônquica), toracoscopia ou toracotomia (“a céu aberto”). A indicação de cada tipo de procedimento ultrapassa o escopo desta diretriz, mas convém lembrar que a biopsia transbrônquica pode implicar em maior número de complicações, como sangramentos e pneumotórax. A toracoscopia, auxiliada por equipamentos de vídeo, de utilização mais recente, torna o procedimento da biopsia menos invasivo que a realizada por toracotomia (A)<sup>(88)</sup>(D).<sup>(89-92)</sup>

### Recomendação

- Não se recomenda o uso rotineiro de biopsia de pulmão como meio diagnóstico de processo infeccioso, devendo esse método ficar reservado aos casos em que outros métodos apresentaram resultados negativos ou quando há deterioração clínica do paciente, a despeito da terapia antimicrobiana de amplo espectro. Os casos de pneumonite intersticial grave, com falência respiratória aguda, são aqueles onde a biopsia tem papel preponderante.

## 7. As diversas formas de diagnóstico de infecção decorrente sanguínea associada a cateter diferem em sua sensibilidade e especificidade?

O diagnóstico da infecção da corrente sanguínea relacionada a cateter (ICSRC) é de difícil realização, em decorrência da pouca correlação existente com o quadro clínico, que por si só não é suficiente para o estabelecimento do diagnóstico. A ICSRC pode ser definida de diversas maneiras. Uma delas seria a presença de bacteremia ou

fungemia em paciente com cateter intravascular, de pelo menos uma hemocultura periférica positiva na vigência de quadro clínico de infecção (febre, calafrios, hipotensão), sem outra fonte aparente de sepse exceto o cateter. Esse diagnóstico seria corroborado pela presença de cultura da ponta do cateter positiva, com mais de 15 unidades formadoras de colônia (UFC) na cultura semiquantitativa ou mais de  $10^3$  UFC na cultura quantitativa, sendo que o mesmo microrganismo (espécie e antibiograma) deve ser isolado do segmento do cateter e do sangue periférico. Outro achado que sugere o diagnóstico seria o encontro, em hemoculturas quantitativas colhidas simultaneamente do sangue e do cateter, de proporção maior que 5:1 UFC, respectivamente, ou o tempo diferencial para detecção de crescimento do microrganismo entre o sangue periférico e do cateter maior que duas horas.

Note-se que o primeiro critério implica na remoção do cateter e o diagnóstico é retrospectivo, não auxiliando na decisão de retirar o cateter por suspeita de infecção. Essas definições, provavelmente, não são válidas para cateteres impregnados com antissépticos ou antibióticos.

A presença de febre e calafrios com ou sem hipotensão é muito sensível na detecção de processo infeccioso, mas tem pouca especificidade. Sinais de infecção no local de inserção do cateter, como inflamação e pus na vigência de bacteremia têm melhor especificidade. O isolamento em cultura de microrganismos da flora cutânea, como *S. aureus*, *S. epidermidis* (coagulase negativo), *Candida sp*, etc., reforça a suspeita de ICSRC (**D**).<sup>(93,94)</sup>

Como já mencionado, as técnicas para o diagnóstico da ICSRC incluem métodos com e sem a retirada do cateter. O método clássico requer a retirada do cateter e o envio de um segmento de cerca de cinco centímetros da ponta para cultura semiquantitativa, pela técnica de Maki com rolagem do cateter em placa de meio de cultura; ou técnica quantitativa, utilizando sonicação ou vortex do cateter em meio líquido. A técnica de Maki é sensível para detectar microrganismos que colonizam a superfície externa do cateter, enquanto que a técnica quantitativa detecta microrganismos que colonizam tanto a superfície externa quanto a interna. Em cateteres de curta permanência, a técnica semiquantitativa tem boa sensibilidade e especificidade, pois os microrganismos colonizam mais frequentemente a superfície externa do cateter. Para cateteres de longa permanência, nos quais a colonização da superfície interna tem maior importância, a técnica quantitativa é melhor (**B**)<sup>(95,96)</sup> (**D**).<sup>(94)</sup>

A coleta de pequenos volumes de sangue do cateter, seguida de coloração pelo método de Gram ou laranja de acridina, são métodos simples e promissores, com sensibilidade variando de 87% a 91% e especificidade de 94

a 97%. A aplicação de escovação intraluminal do cateter aumenta a sensibilidade e pode resultar em maior número de resultados falso-positivos, além de implicar em maior risco de embolização e bacteremia. Num estudo, os autores usaram a técnica de escovação intraluminal do cateter para o diagnóstico de ICSRC, colhendo hemoculturas pré e pós-escovação e hemocultura do cateter. O cateter foi removido e cultivado pela técnica semiquantitativa de Maki. A técnica mostrou-se segura, desde que a escova não protuda além da ponta do cateter. Houve diminuição das contagens de bactérias nas hemoculturas periféricas e do cateter após a escovação, talvez por remoção de biomassa intraluminal (**B**).<sup>(97)</sup>

A coleta de culturas simultâneas do sangue periférico e do cateter, sem quantificação, apresenta limitações importantes. A maioria dos cateteres é colonizada nas conexões e no lúmen. Portanto, a maioria das culturas positivas colhidas de cateteres reflete a colonização e não significa infecção, principalmente quando são isolados microrganismos da flora cutânea, como os estafilococos coagulase negativos. Todavia, o valor preditivo negativo desse método é alto (98%).

As maiores sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da ICSRC são obtidas com a coleta simultânea de hemoculturas quantitativas do cateter e do sangue periférico. O crescimento de pelo menos 1000 UFC na cultura obtida do cateter é altamente específico (99%) para o diagnóstico de ICSRC, mas é pouco sensível (20%). Quando associado ao crescimento do mesmo microrganismo no sangue periférico, a sensibilidade aumenta. O crescimento de microrganismos na cultura obtida do cateter na proporção de cinco a 10 vezes o número de UFC obtido na hemocultura periférica é altamente preditivo de ICSRC. Apesar de ser o método com maior acurácia, as culturas quantitativas simultâneas do cateter e do sangue periférico têm custo mais alto e maior complexidade para execução (**B**)<sup>(95)</sup> (**D**).<sup>(93,94)</sup>

Com o advento de técnicas automatizadas de hemocultura, é possível monitorar o tempo de crescimento dos microrganismos. Quanto maior a quantidade de microrganismos presentes no sangue, mais rápido será atingido o limiar de detecção de crescimento em meio de cultura pelo equipamento. Quando o tempo de crescimento diferencial entre cultura do cateter e sangue periférico é maior que duas horas, a sensibilidade e a especificidade para o diagnóstico de ICSRC são elevadas, 94% e 91%, respectivamente. Porém, esses valores são válidos apenas para cateteres de longa permanência, nos quais a presença de colonização intraluminal é mais prevalente. Para cateteres de curta permanência os resultados são piores (**B**).<sup>(98-100)</sup>

### Recomendação

• Recomenda-se a retirada do cateter nos casos em que se suspeita do mesmo ser a causa da infecção em pacientes com sepse grave ou choque séptico. O segmento da ponta deve ser enviado para cultura semiquantitativa ou quantitativa. Nesses casos, não se recomenda a utilização das técnicas que mantêm o cateter, pelo risco associado à falta de controle do foco de infecção. Em outras situações, a coleta de culturas pareadas de sangue periférico e do cateter com quantificação de colônias ou contagem do tempo diferencial de crescimento de microrganismos pode ser utilizada.

#### 1. A cultura quantitativa de urina deve ser sempre valorizada como forma de diagnóstico de infecção urinária?

A mera presença de bactérias na urina não é indicativa de infecção do trato urinário, podendo significar contaminação da coleta com flora do trato genital. O critério para diagnóstico de infecção do trato urinário por meio de cultura quantitativa da urina foi estabelecido após estudos pioneiros (C).<sup>(101-103)</sup> Nesses estudos, comparou-se a presença de bacteriúria e a ocorrência de sintomas e sinais de infecção do trato urinário em mulheres, ficando estabelecido que 100.000 unidades formadoras de colônias por mililitro (UFC/ml) de urina ou mais seria o limite definidor para infecção. Contagens em valores menores são consideradas como contaminação. Todavia, indivíduos sintomáticos podem ter contagens menores e a valorização de um resultado de cultura de urina com menos de 100.000UFC/ml depende do estado clínico do paciente. Para mulheres jovens e sexualmente ativas com disúria, polaciúria e urgência urinária, contagens de 100UFC/ml são significativas (B)<sup>(104)</sup>(D).<sup>(105,106)</sup> Outras situações nas quais o limite definidor de infecção do trato urinário pode ser menor que 100.000UFC/ml são: crianças pequenas, sexo masculino, indivíduos submetidos à sondagem vesical, uso recente de antimicrobianos, urina diluída por ingestão de líquidos em excesso, obstrução urinária, piúria e pielonefrite hematogênica por *S. aureus* ou *Candida sp* (D).<sup>(106,107)</sup>

Em indivíduos submetidos à cateterização vesical, o critério usualmente utilizado é de 100.000UFC/ml. Entretanto, sugere-se que um limite mais baixo seria mais adequado, principalmente em cateterismos de curta permanência, nos quais as contagens de bactérias aumentam rapidamente. A incidência de bacteriúria associada à cateterização vesical é de 3% a 10% por dia de uso do cateter. Como a média de tempo de cateterização é de dois a quatro dias, ao final desse período, de 10% a 30% dos pacientes apresentaram bacteriúria significativa. Após um mês de uso, ou seja, cateterização de longa permanência, mais de 90% dos pacientes terão bacteriúria. Ao redor de 15 a 20% dos pacientes hos-

pitalizados são submetidos à sondagem vesical de demora por períodos curtos (B)<sup>(108)</sup>(D).<sup>(109)</sup>

As principais complicações são infecção, uretrite e trauma. A maioria das infecções relacionadas a cateterismo vesical é endógena, por contaminação com flora do paciente. Os cateteres vesicais predisõem a infecções por vários motivos, a saber: colonização das superfícies interna e externa do cateter (B),<sup>(110)</sup> formação de biofilme (C),<sup>(111,112)</sup> promoção de maior adesão bacteriana às células epiteliais da uretra (B),<sup>(113)</sup> inibição da função antibacteriana dos leucócitos polimorfonucleares e promoção da formação de resíduo urinário na bexiga (D).<sup>(114)</sup>

Os fatores de risco independentes para a ocorrência de bacteriúria associada à cateterização vesical são: duração da cateterização, colonização uretral com bactérias patogênicas, colonização da bolsa de coleta de urina conectada à sonda vesical, ausência de antibioticoterapia, diabetes mellitus, sexo feminino, creatinina sérica anormal, outros usos que não cirurgias ou medição do volume urinário e erros de manipulação (D)<sup>(109)</sup>(B).<sup>(115)</sup>

### Recomendação

• Pacientes cateterizados e assintomáticos não devem ser submetidos à cultura de urina, nem se deve usar antibióticos profiláticos ou lavagem vesical para prevenir infecções urinárias relacionadas a cateteres. A presença de sintomas e sinais, aliada aos fatores de risco de bacteriúria, é crucial na interpretação de culturas quantitativas de urina para o diagnóstico de infecção do trato urinário. Em indivíduos sem sonda vesical, recomenda-se a coleta de urina com limpeza da genitália externa, sendo que as mulheres devem ter cuidado especial, separando os lábios vaginais no momento de urinar. A cultura deve ser quantitativa, mas o limiar de positividade varia conforme sexo, presença de sintomas e leucocitúria. Em indivíduos com sonda vesical de demora, a coleta deve ser feita com técnica asséptica, aspirando urina da tubulação e nunca da bolsa coletora.

---

### ABSTRACT

Sepsis is a common and lethal condition that carries a substantial financial burden and is the primary cause of death in intensive care units. Early diagnosis and treatment of patients has been clearly shown to improve prognosis. Therefore, early diagnosis of infections and control of the primary infection site are fundamental to improving patients' prognosis. This guideline reviews the available evidence concerning the primary strategies for the diagnosis of infection.

## REFERÊNCIAS

1. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med.* 2003;115(7):529-35.
2. Vallés J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho J, Alcalá MA. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest.* 2003;123(5):1615-24.
3. Lodise TP Jr, Patel N, Kwa A, Graves J, Furuno JP, Graffunder E, et al. Predictors of 30-day mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: impact of delayed appropriate antibiotic selection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(10):3510-5.
4. Tellado JM, Sen SS, Caloto MT, Kumar RN, Nocea G. Consequences of inappropriate initial empiric parenteral antibiotic therapy among patients with community-acquired intra-abdominal infections in Spain. *Scand J Infect Dis.* 2007;39(11-12):947-55.
5. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1589-96.
6. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(2):760-6.
7. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med.* 2003;31(12):2742-51.
8. Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ, Sancho S, González R, Nogueira JM. The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect.* 2003;9(5):412-8.
9. Leone M, Bourgoin A, Cambon S, Dubuc M, Albanèse J, Martin C. Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome. *Crit Care Med.* 2003;31(2):462-7.
10. Zaidi M, Sifuentes-Osornio J, Rolón AL, Vázquez G, Rosado R, Sánchez M, et al. Inadequate therapy and antibiotic resistance. Risk factors for mortality in the intensive care unit. *Arch Med Res.* 2002;33(3):290-4.
11. Hanon FX, Monnet DL, Sørensen TL, Mølbak K, Pedersen G, Schönheyder H. Survival of patients with bacteraemia in relation to initial empirical antimicrobial treatment. *Scand J Infect Dis.* 2002;34(7):520-8.
12. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest.* 2000;118(1):146-55.
13. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest.* 1999;115(2):462-74.
14. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med.* 1998;244(5):379-86.
15. Behrendt G, Schneider S, Brodt HR, Just-Nübling G, Shah PM. Influence of antimicrobial treatment on mortality in septicemia. *J Chemother.* 1999;11(3):179-86.
16. Weinstein MP, Murphy JR, Reller LB, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. II. Clinical observations, with special reference to factors influencing prognosis. *Rev Infect Dis.* 1983;5(1):54-70.
17. Niederman MS. The importance of de-escalating antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006;27(1):45-50.
18. Turnidge J. Impact of antibiotic resistance on the treatment of sepsis. *Scand J Infect Dis.* 2003;35(9):677-82.
19. Höffken G, Niederman MS. Nosocomial pneumonia: the importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. *Chest.* 2002;122(6):2183-96.
20. Alvarez-Lerma F, Grau S, Gracia-Arnillas MP. Gram-positive cocci infections in intensive care: guide to antibacterial selection. *Drugs.* 2006;66(6):751-68.
21. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis.* 2006;42 Suppl 2:S82-9.
22. Lemmen SW, Becker G, Frank U, Daschner FD. Influence of an infectious disease consulting service on quality and costs of antibiotic prescriptions in a university hospital. *Scand J Infect Dis.* 2001;33(3):219-21.
23. Rosenthal VD, Guzman S, Migone O, Crnich CJ. The attributable cost, length of hospital stay, and mortality of central line-associated bloodstream infection in intensive care departments in Argentina: A prospective, matched analysis. *Am J Infect Control.* 2003;31(8):475-80.
24. Teres D, Rapoport J, Lemeshow S, Kim S, Akhras K. Effects of severity of illness on resource use by survivors and nonsurvivors of severe sepsis at intensive care unit admission. *Crit Care Med.* 2002;30(11):2413-9.
25. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29(7):1303-10.
26. Gutiérrez Zufiaurre MN, García-Rodríguez JA. [National multicenter survey: the use of intravenous antimicrobial agents]. *Rev Esp Quimioter.* 2006;19(4):349-56. Spanish.
27. Opal SM, Garber GE, LaRosa SP, Maki DG, Freebairn RC, Kinasevitz GT, et al. Systemic host responses in severe sepsis



- analyzed by causative microorganism and treatment effects of drotrecogin alfa (activated). *Clin Infect Dis*. 2003;37(1):50-8.
28. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(3 Pt 1):617-24.
  29. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med*. 2006;355(16):1699-713. Erratum in *N Engl J Med*. 2006;355(21):2267.
  30. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA*. 1995;274(12):968-74.
  31. Campbell SG, Marrie TJ, Anstey R, Dickinson G, Ackroyd-Stolarz S. The contribution of blood cultures to the clinical management of adult patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia: a prospective observational study. *Chest*. 2003;123(4):1142-50.
  32. Chalasani NP, Valdecanas MA, Gopal AK, McGowan JE Jr, Jurado RL. Clinical utility of blood cultures in adult patients with community-acquired pneumonia without defined underlying risks. *Chest*. 1995;108(4):932-6.
  33. Luna CM, Videla A, Mattera J, Vay C, Famiglietti A, Vujacich P, Niederman MS. Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a diagnostic tool in ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1999;116(4):1075-84.
  34. Schiffman RB, Pindur A. The effect of skin disinfection materials on reducing blood culture contamination. *Am J Clin Pathol*. 1993;99(5):536-8.
  35. Little JR, Murray PR, Traynor PS, Spitznagel E. A randomized trial of povidone-iodine compared with iodine tincture for venipuncture site disinfection: effects on rates of blood culture contamination. *Am J Med*. 1999;107(2):119-25.
  36. Mimoz O, Karim A, Mercat A, Cosserson M, Falissard B, Parker F, et al. Chlorhexidine compared with povidone-iodine as skin preparation before blood culture. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1999;131(11):834-7.
  37. Strand CL, Wajsbort RR, Sturmann K. Effect of iodophor vs. iodine tincture skin preparation on blood culture contamination rate. *JAMA*. 1993;269(8):1004-6.
  38. King TC, Price PB. An evaluation of iodophors as skin antiseptics. *Surg Gynecol Obstet*. 1963;116:361-5.
  39. Malani A, Trimble K, Parekh V, Chenoweth C, Kaufman S, Saint S. Review of clinical trials of skin antiseptic agents used to reduce blood culture contamination. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(7):892-5.
  40. Surdulescu S, Utamsingh D, Shekar R. Phlebotomy teams reduce blood-culture contamination rate and save money. *Clin Perform Qual Health Care*. 1998;6(2):60-2.
  41. Weinbaum FI, Lavie S, Danek M, Sixsmith D, Heinrich GF, Mills SS. Doing it right the first time: quality improvement and the contaminant blood culture. *J Clin Microbiol*. 1997;35(3):563-5.
  42. Spitalnic SJ, Woolard RH, Mermel LA. The significance of changing needles when inoculating blood cultures: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 1995;21(5):1103-6.
  43. Schiffman RB, Strand CL, Meier FA, Howanitz PJ. Blood culture contamination: a College of American Pathologists Q-Probes study involving 640 institutions and 497134 specimens from adult patients. *Arch Pathol Lab Med*. 1998;122(3):216-21.
  44. Bryant JK, Strand CL. Reliability of blood cultures collected from intravascular catheter versus venipuncture. *Am J Clin Pathol*. 1987;88(1):113-6.
  45. DesJardin JA, Falagas ME, Ruthazer R, Griffith J, Wawrose D, Schenkein D, et al. Clinical utility of blood cultures drawn from indwelling central venous catheters in hospitalized patients with cancer. *Ann Intern Med*. 1999;131(9):641-7.
  46. Everts RJ, Vinson EN, Adholla PO, Reller LB. Contamination of catheter-drawn blood cultures. *J Clin Microbiol*. 2001;39(9):3393-4.
  47. Schermer CR, Sanchez DP, Qualls CR, Demarest GB, Albrecht RM, Fry DE. Blood culturing practices in a trauma intensive care unit: does concurrent antibiotic use make a difference? *J Trauma*. 2002;52(3):463-8.
  48. Li J, Plorde JJ, Carlson LG. Effects of volume and periodicity on blood cultures. *J Clin Microbiol*. 1994;32(11):2829-31.
  49. Frank U, Malkotsis D, Mlangeni D, Daschner FD. Controlled clinical comparison of three commercial blood culture systems. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999;18(4):248-55.
  50. Murray PR, Hollick GE, Jerriss RC, Wilson ML. Multicenter comparison of BACTEC 9050 and BACTEC 9240 blood culture systems. *J Clin Microbiol*. 1998;36(6):1601-3.
  51. Pohlman JK, Kirkley BA, Easley KA, Washington JA. Controlled clinical comparison of Isolator and BACTEC 9240 Aerobic/F resin bottle for detection of bloodstream infections. *J Clin Microbiol*. 1995;33(10):2525-9.
  52. Morello JA, Leitch C, Nitz S, Dyke JW, Andruszewski M, Maier G, et al. Detection of bacteremia by Difco ESP blood culture system. *J Clin Microbiol*. 1994;32(3):811-8.
  53. Wilson ML, Weinstein MP, Reimer LG, Mirrett S, Reller LB. Controlled comparison of the BacT/Alert and BACTEC 660/730 nonradiometric blood culture systems. *J Clin Microbiol*. 1992;30(2):323-9.
  54. Washington JA. An international multicenter study of blood culture practices. The International Collaborative Blood Culture Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1992;11(12):1115-28.
  55. Weinstein MP, Mirrett S, Wilson ML, Reimer LG, Reller LB. Controlled evaluation of 5 versus 10 milliliters of blood cultured in aerobic BacT/Alert blood culture bottles. *J Clin Microbiol*. 1994;32(9):2103-6.
  56. Isaacman DJ, Karasic RB, Reynolds EA, Kost SI. Effect of number of blood cultures and volume of blood on detection of bacteremia in children. *J Pediatr*. 1996;128(2):190-5.
  57. Kellogg JA, Manzella JP, Bankert DA. Frequency of low-level

- bacteremia in children from birth to fifteen years of age. *J Clin Microbiol.* 2000;38(6):2181-5.
58. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, Reller LB. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis.* 1997;24(4):584-602.
  59. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis.* 1983;5(1):35-53.
  60. Bates DW, Lee TH. Rapid classification of positive blood cultures. Prospective validation of a multivariate algorithm. *JAMA.* 1992;267(14):1962-6.
  61. Bates DW, Goldman L, Lee TH. Contaminant blood cultures and resource utilization. The true consequences of false-positive results. *JAMA.* 1991;265(3):365-9.
  62. MacGregor RR, Beaty HN. Evaluation of positive blood cultures. Guidelines for early differentiation of contaminated from valid positive cultures. *Arch Intern Med.* 1972;130(1):84-7.
  63. Rupp ME, Archer GL. Coagulase-negative staphylococci: pathogens associated with medical progress. *Clin Infect Dis.* 1994;19(2):231-43; quiz 244-5. Review.
  64. Weinstein MP. Blood culture contamination: persisting problems and partial progress. *J Clin Microbiol.* 2003;41(6):2275-8.
  65. Murray PR, Washington JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc.* 1975;50(6):339-44.
  66. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. The Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. *Clin Infect Dis.* 2000;31(2):383-421.
  67. Reed WW, Byrd GS, Gates RH Jr, Howard RS, Weaver MJ. Sputum gram's stain in community-acquired pneumococcal pneumonia. A meta-analysis. *West J Med.* 1996;165(4):197-204.
  68. Rein MF, Gwaltney JM Jr, O'Brien WM, Jennings RH, Mandell GL. Accuracy of Gram's stain in identifying pneumococci in sputum. *JAMA.* 1978;239(25):2671-3.
  69. Aderaye G. The value of sputum gram stain in the diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Ethiop Med J.* 1994;32(3):167-71.
  70. San Pedro GS, Campbel GD Jr. Limitations of diagnostic testing in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. *Semin Respir Infect.* 1997;12(4):300-7. Review.
  71. Cruciani M, Marcati P, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Mengoli C. Meta-analysis of diagnostic procedures for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients. *Eur Respir J.* 2002;20(4):982-9.
  72. Miller RF, Kocjan G, Buckland J, Holton J, Malin A, Semple SJ. Sputum induction for the diagnosis of pulmonary disease in HIV positive patients. *J Infect.* 1991;23(1):5-15.
  73. Cordero E, Pachón J, Rivero A, Girón-González JA, Gómez-Mateos J, Merino MD, et al. Usefulness of sputum culture for diagnosis of bacterial pneumonia in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002;21(5):362-7.
  74. Fàbregas N, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, de La Bellacasa JP, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax.* 1999;54(10):867-73.
  75. Valencia M, Torres A. Ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care.* 2009;15(1):30-5. Review.
  76. Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med.* 2006;355(25):2619-30.
  77. Ruiz M, Torres A, Ewig S, Marcos MA, Alcón A, Lledó R, et al. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(1):119-25.
  78. Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, El-Ebiary M, Carrillo A, Ruiz J, et al. 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):371-6. Erratum in *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(3 Pt 1):1005.
  79. de Jaeger A, Litalien C, Lacroix J, Guertin MC, Infante-Rivard C. Protected specimen brush or bronchoalveolar lavage to diagnose bacterial nosocomial pneumonia in ventilated adults: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 1999;27(11):2548-60.
  80. Wood AY, Davit AJ 2nd, Ciraulo DL, Arp NW, Richart CM, Maxwell RA, Barker DE. A prospective assessment of diagnostic efficacy of blind protective bronchial brushings compared to bronchoscope-assisted lavage, bronchoscope-directed brushings, and blind endotracheal aspirates in ventilator-associated pneumonia. *J Trauma.* 2003;55(5):825-34.
  81. Jackson SR, Ernst NE, Mueller EW, Butler KL. Utility of bilateral bronchoalveolar lavage for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill surgical patients. *Am J Surg.* 2008;195(2):159-63.
  82. Mentec H, May-Michelangeli L, Rabbat A, Varon E, Le Turdu F, Bleichner G. Blind and bronchoscopic sampling methods in suspected ventilator-associated pneumonia. A multicentre prospective study. *Intensive Care Med.* 2004;30(7):1319-26.
  83. Leo A, Galindo-Galindo J, Folch E, Guerrero A, Bosques F, Mercado R, Arroliga AC. Comparison of bronchoscopic bronchoalveolar lavage vs blind lavage with a modified nasogastric tube in the etiologic diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Med Intensiva.* 2008;32(3):115-20.

84. Flanagan PG, Findlay GP, Magee JT, Ionescu A, Barnes RA, Smithies M. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia using non-bronchoscopic, non-directed lung lavages. *Int Care Med.* 2000;26(1):20-30.
85. Solans EP, Garrity ER Jr, McCabe M, Martinez R, Husain AN. Early diagnosis of cytomegalovirus pneumonitis in lung transplant patients. *Arch Pathol Lab Med.* 1995;119(1):33-5.
86. Browne MJ, Potter D, Gress J, Cotton D, Hiemenz J, Thaler M, et. al. A randomized trial of open lung biopsy versus empiric antimicrobial therapy in cancer patients with diffuse pulmonary infiltrates. *J Clin Oncol.* 1990;8(2):222-9.
87. Potter D, Pass HI, Brower S, Macher A, Browne M, Thaler M, et. al. Prospective randomized study of open lung biopsy versus empirical antibiotic therapy for acute pneumonitis in nonneutropenic cancer patients. *Ann Thorac Surg.* 1985;40(5):422-8.
88. Ayed AK, Raghunathan R. Thoracoscopy versus open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease: a randomised controlled trial. *J R Coll Surg Edinb.* 2000;45(3):159-63.
89. Luh SP, Liu HP. Video-assisted thoracic surgery--the past, present status and the future. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2006;7(2):118-28.
90. Boutin C, Loddenkemper R, Astoul P. Diagnostic and therapeutic thoracoscopy: techniques and indications in pulmonary medicine. *Tuber Lung Dis.* 1993;74(4):225-39.
91. Loddenkemper R. Thoracoscopy--state of the art. *Eur Respir J.* 1998;11(1):213-21.
92. Tassi GF, Davies RJ, Noppen M. Advanced techniques in medical thoracoscopy. *Eur Respir J.* 2006;28(5):1051-9.
93. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep.* 2002;51(RR10):1-29.
94. Nicoletti C, Carrara D, Richtmann R, organizadores. Infecção relacionada ao uso de cateteres vasculares. 3ª ed. São Paulo: Associação Paulista de Estudos e Controle de Infecção Hospitalar; 2005.
95. Safdar N, Fine JP, Maki DG. Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. *Ann Intern Med.* 2005;142(6):451-66.
96. Siegman-Igra Y, Anglim AM, Shapiro DE, Adal KA, Strain BA, Farr BM. Diagnosis of vascular catheter-related bloodstream infection: a meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 1997;35(4):928-36.
97. Dobbins BM, Kite P, Catton JA, Wilcox MH, McMahon MJ. In situ endoluminal brushing: a safe technique for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection. *J Hosp Infect.* 2004;58(3):233-7.
98. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, Raynard B, Germann N, Antoun S, et. al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet.* 1999;354(9184):1071-7.
99. Gaur AH, Flynn PM, Giannini MA, Shenep JL, Hayden RT. Difference in time to detection: a simple method to differentiate catheter-related from non-catheter-related bloodstream infection in immunocompromised pediatric patients. *Clin Infect Dis.* 2003;37(4):469-75.
100. Quilici N, Audibert G, Conroy MC, Bollaert PE, Guillemin F, Welfringer P, et al. Differential quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter-related sepsis in intensive care units. *Clin Infect Dis.* 1997;25(5):1066-70.
101. Marple CD. The frequency and character of urinary tract infections in an unselected group of women. *Ann Intern Med.* 1941;14(12):2220-39.
102. Kass EH. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Physicians.* 1956;69:56-64.
103. Merritt AD, Sanford JP. Sterile-voided urine culture; an evaluation in 100 consecutive hospitalized women. *J Lab Clin Med.* 1958;52(3):463-70.
104. Hooton TM, Scholes D, Stapleton AE, Roberts PL, Winter C, Gupta K, et al. A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young woman. *N Engl J Med.* 2000;343(14):992-7.
105. Stamm WE. Protocol for diagnosis of urinary tract infection: reconsidering the criterion for significant bacteriuria. *Urology.* 1988;32(2 Suppl):6-12.
106. Woods GL. Specimen collection and handling for diagnosis of infectious diseases. In: Henry JB, editor. *Clinical diagnosis and management by laboratory methods.* 19th ed. Philadelphia: Saunders; c1996 p. 1311-31.
107. Platt R. Quantitative definition of bacteriuria. *Am J Med.* 1983;75(1B):44-52.
108. Garibaldi RA, Burke JP, Dickman ML, Smith CB. Factors predisposing to bacteriuria during indwelling urethral catheterization. *N Engl J Med.* 1974;291(5):215-9.
109. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am.* 1997;11(3):609-22.
110. Garibaldi RA, Burke JP, Britt MR, Miller MA, Smith CB. Meatal colonization and catheter-associated bacteriuria. *N Engl J Med.* 1980;303(6):316-8.
111. Cox AJ, Hukins DW, Sutton TM. Infection of catheterised patients: Bacterial colonisation of encrusted Foley catheters shown by scanning electron microscopy. *Urol Res.* 1989;17(6):349-52.
112. Nickel JC, Gristina AG, Costerton JW. Electron microscopy study of an infected Foley catheter. *Can J Surg.* 1985;28(1):50-1, 54.
113. Daifuku R, Stamm WE. Bacterial adherence to bladder uroepithelial cells in catheter-associated urinary tract infection. *N Engl J Med.* 1986;314(19):1208-13.
114. Zimmerli W, Lew PD, Waldvogel FA. Pathogenesis of foreign body infection. Evidence for a local granulocyte defect. *J Clin Invest.* 1984;73(4):1191-200.
115. Platt R, Polk BF, Murdock B, Rosner B. Risk factors for nosocomial urinary tract infections. *Am J Epidemiol.* 1986;124(6):977-85.