

LUCAS EDUARDO DARRIGO

**INFECÇÕES DA CORRENTE SANGÜÍNEA EM PACIENTES IDOSOS:
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E ANÁLISE DOS FATORES DE RISCO
ASSOCIADOS AO ÓBITO**

**Tese apresentada à Universidade
Federal de São Paulo – Escola Paulista
de Medicina para a obtenção do Título
de Mestre em Doenças Infecciosas e
Parasitárias.**

SÃO PAULO

1998

CURSO DE PÓS GRADUAÇÃO
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO:
DOENÇAS INFECCIOSAS E PARÁSITÁRIAS

ORIENTADOR: PROF. DR. SÉRGIO BARSANTI WEY
CO-ORIENTADOR: DR. CARLOS ALBERTO PIRES PEREIRA

Este trabalho foi realizado com auxílio financeiro pelo Conselho Nacional para Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

SÃO PAULO

1998

À Lucila e Beatriz, bons motivos pra seguir em frente.

Aos meus pais, Francisco e Leonilda, por tudo que representam para a minha formação.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Sérgio Barsanti Wey, mestre e amigo, por ter acreditado em mim quando eu mesmo duvidei.

Ao Dr. Carlos Alberto Pires Pereira, pela grande amizade, e por ser um exemplo de dedicação à medicina e aos pacientes.

Ao Prof. Dr. Antônio Carlos Campos Pignatari, pela acolhida que tive na Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias e por ser, em todos os sentidos, docente.

Ao Prof. Dr. Aduino Castelo, pela inestimável ajuda na análise estatística.

Aos Prof. Dr. José Carlos Longo e Prof. Dr. Arary da Cruz Tiriba, pela contribuição a todos os pós-graduandos da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Aos Docentes da Disciplina de Doenças Infecciosas da Unifesp-EPM, pelo incentivo à pesquisa e à pós-graduação.

Ao Prof. Dr. Marcelo Nascimento Buratinni, Dr. Vasco Pedroso de Lima, Dra Regina Tranchesi e Dra Ana Lúcia Alves Schmidt, pela amizade e companheirismo que caracterizam a equipe de Infectologia do Hospital Nove de Julho.

À Dra Luci Corrêa, pela dedicação e prestatividade contagiantes que caracterizam o seu modo de trabalhar.

Aos amigos da quinquagésima quarta turma (a mais saudosa!) da Escola Paulista de Medicina, que bravamente resistem ao isolamento da vida moderna e ainda saem pra tomar um choppinho de vez em quando.

À Dra Paula Carnevale Vianna, velha amiga, pela contribuição na versão para o inglês.

À Dna Neuza Regina Ferreira Maiorino, pela imprescindível ajuda na correção da Língua Portuguesa.

A todos os funcionários do Serviço de Arquivo Médico, em especial à Zagui e à Isabel, pela grande ajuda na procura dos prontuários.

A todos os amigos da DIPA, da secretaria, da enfermaria, aos colegas da Residência Médica, pela dedicação aos pacientes e pelo agradável ambiente.

Às minhas irmãs, Marina, Márcia e Maria Rosa, pela cumplicidade silenciosa que de alguma maneira nos une.

ÍNDICE

1. Introdução.....	1
2. Objetivos.....	12
3. Casuística e Métodos.....	13
3.1 O Hospital São Paulo.....	13
3.2 O Laboratório Central.....	14
3.2.1 Microbiologia.....	14
3.3 Definições.....	15
3.4 Análise Estatística.....	23
4. Resultados.....	24
4.1 Análise Univariada.....	33
4.2 Análise Bivariada.....	41
4.3 Análise Multivariada.....	44
5. Discussão.....	46
6. Conclusões.....	58
7. Resumo.....	60
8. Abstract.....	63
9. Bibliografia.....	66

Darrigo, Lucas Eduardo

Infecções da corrente sanguínea em indivíduos idosos: características clínicas e análise dos fatores de risco associados ao óbito./ Lucas Eduardo Darrigo.—São Paulo, 1998.

v, 73p.

Tese (Mestrado) - Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Infectologia.

Título em inglês: Bloodstream infections in the elderly: Clinical aspects and risk factors for mortality.

1. idoso 2. Bacteremia 3. fatores de risco 4. Mortalidade

1. INTRODUÇÃO

O século XX presenciou um aumento na expectativa de vida da população sem precedentes na história da humanidade. Apesar desse aumento ter sido mais intenso nos países desenvolvidos (em alguns países o grupo etário acima de 80 anos é o que apresenta maior taxa de crescimento vegetativo), os países em desenvolvimento concentram 60% da população com idade superior a 60 anos. Nestes países a população de indivíduos com idade superior a 65 anos (definição de idoso, segundo a OMS) vem apresentando crescimento significativo e é uma das faixas etárias com maior projeção de crescimento para os próximos vinte anos (BUTLER, 1997).

No Brasil, projeções sugerem um aumento de 150% na população de idosos para os próximos 20 anos (BUTLER, 1997). Este envelhecimento da população implica em maior consumo dos recursos de saúde por parte dos idosos, que são portadores de diversas condições crônicas com maior frequência que outros grupos etários.

1.1 O BINÔMIO IDOSO - INFECÇÃO

A idade avançada é um conhecido fator de risco para infecções (EMORI *et al.*, 1991). Estas constituem-se em importante causa de morbimortalidade entre os idosos (YOSHIKAWA,1983). De fato, 40% dos casos de sepse ocorrem nos indivíduos idosos e estes são responsáveis por 60% dos óbitos por quadros sépticos (HOLLOWAY, 1986). Desde 1979 a prevenção de óbitos por pneumonia domiciliar e influenza é uma prioridade no relatório anual do Serviço Público de Saúde Norte Americano (DHEW publication no 79-55071).

Doenças como câncer, diabetes mellitus, alterações cardiovasculares e demência são mais prevalentes nos idosos (MANN, 1997), tornando-os mais susceptíveis a infecções tanto no ambiente hospitalar quanto no domiciliar.

A maior predisposição dos idosos para adquirir infecções pode estar relacionada tanto com a presença de doenças crônicas associadas quanto com o processo de senescência da resposta imune (SCHNEIDER,1983). Desta forma, GARDNER (1980) enumera quatro possíveis fatores implicados na maior morbimortalidade por processos infecciosos nos idosos :

fatores ambientais que aumentam exposição a determinados patógenos (ex: casas de repouso);

mudanças no metabolismo e fisiologia corporais que aumentam a possibilidade de infecção ou permitem o recrudescimento de infecções latentes, como por exemplo a mudança da flora bacteriana da pele e menor resposta febril;

disfunção dos mecanismos imunológicos, principalmente da imunidade mediada por linfócitos T (a reativação da tuberculose e o aparecimento do herpes zoster são exemplos clássicos desse fenômeno);

associação de outras condições crônicas aumentando a susceptibilidade.

Além desses fatores, HOLLOWAY (1986) enumera alguns aspectos possivelmente relacionados com o pior prognóstico das infecções nos idosos, como a apresentação clínica mais atípica causando um retardo no diagnóstico e no tratamento, além da maior dificuldade de acesso desses pacientes ao sistema de saúde. Por exemplo, a alteração do nível de consciência é apresentação comum de quadros sépticos em idosos. Esta alteração pode passar despercebida em pacientes portadores de quadros demenciais ou de outras doenças neurológicas prevalentes entre os idosos.

Corroborando esta linha de raciocínio, CHASSAGNE *et al.* (1996), compararam a apresentação de quadros bacterêmicos entre pacientes idosos (média 80,4 anos) com pacientes mais jovens (média 45,7 anos). Observaram que sinais considerados típicos de bacteremia aparecem irregularmente nos idosos, e estes também têm menos sinais e sintomas que os pacientes mais jovens. A diferença observada foi estatisticamente significativa. Entre os sinais pesquisados, os mais específicos para bacteremia no idoso foram: presença de esplenomegalia (98%), alteração do nível de consciência (93%) e hipotermia (89%); porém todos com baixa sensibilidade (4,2 %, 12% e 1,5%, respectivamente).

1.2 O IDOSO E A INFECÇÃO DE ORIGEM DOMICILIAR

A imensa maioria dos idosos (cerca de 95 %) vive na comunidade (VAN NOSTRAND, 1979). Em 1977, gripe e pneumonia foram a quarta causa de morte nessa população, causando 170 óbitos/100.000 idosos-ano, com grande influência da doença de base na evolução para óbito (SCHNEIDER, 1983). Além da maior mortalidade por infecções respiratórias nos idosos, os óbitos por quadros infecciosos em outros focos também aumentam.

Em 1995, RUBEN *et al.* publicaram o primeiro estudo de coorte prospectivo com o intuito de avaliar quadros infecciosos em idosos (2 anos de seguimento). Os autores analisaram a incidência e os fatores de risco para aquisição de infecção numa população de 417 idosos vivendo em Pittsburgh, Pennsylvania. Desses indivíduos, 54% desenvolveram algum quadro infeccioso (um ou mais) durante os dois anos de estudo, sendo os quadros respiratórios os mais prevalentes (52% do total), seguido pelas infecções do trato urinário (ITU) com 24% e de pele com 18%. Estes dados mostram a alta frequência dos quadros infecciosos nos idosos, com uma taxa de incidência de 68,6/100 pessoas/ano. A taxa de infecção foi significativamente maior nos indivíduos com idade entre 65 e 74 anos, quando comparados com aqueles com 75 anos ou mais. Um total de 260 hospitalizações ocorreram em 144 pacientes, sendo que 38% dessas internações envolveram o diagnóstico de infecção. A mortalidade nos pacientes hospitalizados foi 7%. Desses 10 óbitos, 6 envolveram o diagnóstico de pneumonia. Surgiram como fatores de risco para aquisição de infecção: presença de angina, problema respiratório, dificuldade de controle da diurese e diabetes mellitus.

1.3 O IDOSO E A INFECÇÃO DE ORIGEM HOSPITALAR

A revolução tecnológica ocorrida na medicina nos últimos trinta anos facilitou a sobrevivência de doentes críticos, porém criou situações indesejadas, como o aumento importante no custo da assistência e nos casos de infecções hospitalares (GOLDMANN, 1991).

Quando comparados com indivíduos mais jovens, os indivíduos idosos (acima de 70 anos) apresentaram aumento na taxa de infecções hospitalares em torno de três a cinco vezes nos sítios pulmonar, trato urinário e ferida cirúrgica (HALEY, HOOTON & CULVER, 1981). Em nosso meio, ALMADA (1994) observou maior incidência de infecção hospitalar nos idosos, atribuída essencialmente à maior taxa de infecção nos sítios pulmonar e urinário (Odds Ratio de 2,2 e 2,3 respectivamente).

EMORI *et al.* (1991) publicaram em relatório do NNIS (National Nosocomial Infection Surveillance) análise de 101.479 infecções em 75.398 pacientes acima de 15 anos entre 1986 e 1990. Em 54% dos casos essas infecções ocorreram em pacientes com 65 anos ou mais. Quando comparado ao grupo de faixa etária menor, o grupo dos pacientes idosos teve maior taxa de infecção do trato urinário e pneumonias, com menor taxa de infecção da corrente sanguínea e do sítio cirúrgico (ISC). Os autores também observaram maior correlação entre infecção do trato urinário e utilização de cateterização vesical nos pacientes idosos ($p < 0,0001$) e, por outro lado, o grupo dos pacientes mais jovens (< 65 anos) com pneumonia hospitalar teve maior correlação com ventilação mecânica ($p < 0,0001$). Entre os

pacientes com mais de 65 anos, dois grupos foram analisados: aqueles que desenvolveram uma infecção de corrente sanguínea (ICS) secundária ao sítio inicial e aqueles sem ICS secundária. Observou-se um risco relativo para óbito de 1,14, 1,64 e 5,63 respectivamente para pneumonias, ISC e ITU nos pacientes com bacteremia secundária.

1.4 O IDOSO E A INFECÇÃO DE CORRENTE SANGÜÍNEA (ICS)

A infecção da corrente sanguínea (ICS) é uma condição comum e vem apresentando aumento de incidência em todas as faixas etárias, com um aumento global de 139% entre 1979 e 1987. No entanto, foi a população idosa que apresentou maior aumento (162%) neste mesmo período (CDC, 1990).

SCHECKLER, SCHEIBEL & KRESGE (1991) analisaram bacteremias em dois períodos distintos (1970-73 e 1982-87) e observaram aumento de 87 para 235 casos por 10.000 pacientes com mais de 65 anos. Fato interessante também observado foi o aumento importante na quantidade de hemoculturas solicitadas no segundo período, contribuindo para o aumento nos casos de ICS, juntamente com o aumento da faixa etária na população.

Ao analisar apenas infecções primárias da corrente sanguínea, BANERJEE *et al.* (1991) observaram aumento significativo de incidência de ICS em todos os tipos de hospitais (pequeno, médio ou grande porte, de ensino ou não), entre 1980-89. Grande parte desse aumento ficou restrito a quatro agentes: enterococo, estafilococo coagulase negativo, *S.aureus* e *Candida* spp., com estabilização da incidência de ICS por bacilos Gram negativos.

Nos EUA, ocorrem em torno de 250.000 ICS hospitalares por ano causando um aumento estimado de 14 dias no tempo de internação e um prejuízo em torno de 3,5 bilhões de dólares/ano, apenas relacionados ao aumento do tempo de internação. A mortalidade geral varia entre 25-50% com mortalidade atribuída em torno de 27% (PITTET, 1996).

BATES, PRUESS & LEE (1995) realizaram estudo de coorte prospectivo para avaliar o prognóstico a curto e longo prazo de ICS domiciliares e hospitalares. Um total de 142 pacientes com ICS foi comparado com dois grupos controle (um deles constituído de pacientes com pseudobacteremias e outro pareado para idade, sexo e severidade da doença de base). Os autores observaram forte associação entre severidade da doença de base e mortalidade (48% para os indivíduos com doenças rapidamente fatais contra 9% daqueles com doenças potencialmente fatais). Dentro do grupo com ICS documentada, as variáveis independentemente correlacionadas com mortalidade em 30 dias foram a presença de choque (Odds Ratio = 66,7 , intervalo de confiança -IC- 6,7 - 665) e a severidade da doença de base (Odds Ratio = 14,6 , IC 1,8 -117).

Apesar das infecções da corrente sangüínea ocorrerem como um evento final no paciente com graves doenças de base, essas infecções ocorrem com freqüência em idosos sadios e com doenças não fatais causando grande carga de morbimortalidade prevenível. Assim, a infecção de corrente sangüínea no idoso, tanto de origem domiciliar quanto hospitalar, permanece um desafio diagnóstico e terapêutico para o clínico (PUTTERMAN, 1990).

Vários trabalhos têm surgido na literatura referentes ao estudo das infecções de corrente sangüínea nos indivíduos idosos.

ESPOSITO *et al.* (1980) analisaram retrospectivamente 100 casos de ICS adquiridas na comunidade em indivíduos com 65 anos ou mais, num hospital comunitário em Massachusetts. Neste estudo descritivo os autores observaram mortalidade de 26% atribuída à infecção. A principal fonte da bacteremia foi a urinária, com 34% dos casos, seguida da árvore biliar (20%) e pneumonia (13%). *E.coli*, *Klebsiella* spp. e pneumococo foram responsáveis por 73% dos germes isolados. No entanto, este estudo não esclarece relações entre mortalidade e fonte da bacteremia, tipo de microorganismo, adequação da antibioticoterapia, severidade da doença de base, etc..

WINDSOR (1983) publicou uma série de 50 casos de bacteremias ocorridas durante quatro anos na unidade geriátrica do Manor Park Hospital, Bristol, Inglaterra. A grande maioria dos casos foi de origem domiciliar (86%), sendo que as fontes urinária e respiratória responderam por 46% dos casos. A mortalidade geral encontrada foi de 24%, e 85% (6/7) para aqueles de origem hospitalar. Nesta série, o autor destaca a apresentação clínica da bacteremia (apenas 60% dos pacientes apresentaram febre, em 36% dos pacientes a alteração do nível de consciência foi o principal sinal clínico e 30% dos pacientes apresentaram apenas quadro abrupto de fraqueza e quedas).

Em 1987, McCUE estudou alguns aspectos das infecções de corrente sanguínea por Gram negativos nos indivíduos idosos. Na verdade, foram analisados 334 episódios de bacteremias por Gram negativos em indivíduos acima de 15 anos num hospital comunitário, durante período de quatro anos e a amostra foi separada em dois grupos (15 a 69 anos e 70 anos ou mais). Desses episódios, 135 (40,4%) ocorreram nos indivíduos acima de 70 anos. No grupo dos indivíduos idosos, a mortalidade não aumentou com o avançar da idade. No entanto, quando

comparados com aqueles com menos de 70 anos (ambos com doença não fatal/potencialmente fatal) a mortalidade foi significativamente maior (9,1% *versus* 2,9%, $p < 0,001$). O número de episódios de bacteremia por 1000 internações hospitalares aumentou 10 vezes do grupo com faixa etária menor para o grupo com faixa etária maior. No grupo dos pacientes idosos, houve aumento estatisticamente significativo na mortalidade daqueles com bacteremia não proveniente de fonte urinária, de origem hospitalar, ou com inadequação do tratamento antimicrobiano ($p < 0,05$).

ACKERMANN & MONROE, em 1996, realizaram estudo semelhante, utilizando apenas bacteremias oriundas da fonte urinária. Descrevendo retrospectivamente uma série de 180 casos de bacteremia de fonte urinária (101 deles em indivíduos com mais de 65 anos) os autores observaram que o uso de cateteres uretrais de longa permanência e a severidade da doença de base foram as variáveis mais relacionadas com evolução para o óbito. A idade avançada não mostrou associação com mortalidade, com taxas de 15,2% naqueles entre 18 e 64 anos, 14,8% naqueles entre 65 e 79 anos e 20 % no grupo com mais de 80 anos ($p = 0,580$).

LEIBOVICI *et al.* (1993) chegaram a conclusões semelhantes no que se refere à influência da idade no desfecho da bacteremia. Os autores compararam prospectivamente 339 episódios de bacteremia em indivíduos acima de 80 anos com 658 episódios em indivíduos entre 60 e 79 anos. Os autores observaram mortalidade de 35 % no grupo mais velho e 30 % no grupo mais jovem, sem diferença estatística entre ambos. Variáveis independente e significativamente associadas à mortalidade em ambos os grupos foram aquisição hospitalar, presença de choque, hipoalbuminemia, disfunção renal e inadequação da antibioticoterapia. No entanto

algumas diferenças demográficas importantes foram observadas entre os dois grupos, tais como: maior número de pacientes provenientes de casa de repouso, menor número de bacteremias de origem hospitalar, menor capacidade funcional e maior número de pacientes com cateteres urinários de longa permanência nos indivíduos pertencentes ao grupo etário mais idoso. Outras diferenças dignas de nota entre os dois grupos ocorreram, como a incidência significativamente maior de bacteremias por anaeróbios no grupo dos mais idosos (5% versus 1%, $p < 0,0001$), e uma tendência para diminuição da mortalidade com o avançar da idade dentro do grupo dos mais idosos (por exemplo, a taxa de mortalidade atribuída à bacteremia foi 36% entre os octagenários e 24% entre os nonagenários).

Em 1990, SONNENBLICK *et al.* realizaram estudo prospectivo para obter dados sobre a incidência, etiologia e fatores prognósticos das infecções de corrente sangüínea nos indivíduos idosos. Em três anos de seguimento, foram avaliados 184 episódios de ICS em 175 pacientes, com uma incidência de 7,2 %. Desses episódios, 61% foram de aquisição domiciliar, e a mortalidade atribuída à ICS foi de 18,3 % (neste estudo o óbito foi atribuído à ICS se ocorreu até 7 dias após a bacteremia). Os fatores significativamente associados a maior mortalidade na análise univariada foram: origem hospitalar do quadro séptico, sítio respiratório como fonte da ICS, rebaixamento do nível de consciência durante a bacteremia, severidade da doença de base, hipotermia, plaquetopenia, alterações do sódio plasmático e presença de *Klebsiella* spp. e *Proteus* spp. como agentes das ICS. A correlação entre rebaixamento do nível de consciência no episódio de ICS e mortalidade foi digna de nota: nenhum óbito ocorreu entre aqueles que permaneceram alertas na apresentação clínica ao passo que 42,9% dos pacientes com alguma alteração do nível de consciência morreram. Os autores finalizam o estudo afirmando que a baixa

mortalidade observada sugere que a idade exclusivamente não representa um pior fator prognóstico para as infecções de corrente sanguínea.

MEYERS *et al.* (1989), com os mesmos objetivos, realizaram estudo retrospectivo envolvendo 100 episódios de ICS em idosos. Estratificando os pacientes em três grupos etários, os autores não encontraram diferença estatística significativa na taxa de mortalidade entre os grupos. Também não houve diferença estatística significativa quando a mortalidade foi comparada entre os diferentes agentes ($p = 0,09$). Na análise multivariada, os autores observaram maior mortalidade entre os pacientes tratados inadequadamente ($p = 0,05$) e maior sobrevida entre os pacientes com sepse de origem domiciliar ($p = 0,02$) e aqueles com cateter intravenoso como fonte ($p = 0,04$).

De um modo geral, todos os dados citados mostram uma maior susceptibilidade dos indivíduos idosos a todos os tipos de processos infecciosos, em particular às infecções de corrente sanguínea. No entanto, esses estudos são conflitantes no que se refere à influência da idade como fator prognóstico, estando o aumento da mortalidade relacionado a algumas subpopulações específicas.

Com o aumento estimado na população brasileira de idosos e o esperada elevação de custos com o atendimento médico-hospitalar desta população, justifica-se um melhor entendimento da etiologia, características descritivas e fatores de risco para óbito das infecções da corrente sanguínea deste grupo populacional.

2. OBJETIVOS

Nosso meio carece de estudos sobre fatores prognósticos em infecções da corrente sangüínea envolvendo especificamente a população de idosos.

O presente estudo foi realizado com o intuito de obter os seguintes dados:

1. Avaliação das características clinico-epidemiológicas dos episódios de infecção de corrente sangüínea em uma população de idosos;
2. Determinação de fatores de risco para óbito por infecção de corrente sangüínea nessa população de idosos.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado através de revisão de prontuários de todos os pacientes com 65 anos ou mais internados no Hospital São Paulo que tiveram pelo menos uma hemocultura positiva no período entre 01 de janeiro de 1996 e 31 de dezembro de 1997. A informação sobre o hemocultivo positivo foi obtida junto ao laboratório central - Setor de Microbiologia Clínica.

3.1 O HOSPITAL SÃO PAULO

O Hospital São Paulo (HSP) é a Instituição de Assistência e Ensino Médico da Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina. Conta com 624 leitos, sendo a maioria dos pacientes conveniados do SUS (Sistema Único de Saúde). É um hospital terciário que atende não só a cidade de São Paulo, bem como o interior do estado e também outros estados do Brasil. Conta com as mais diversas especialidades, e serve grande número de pacientes oncológicos e portadores de doenças crônicas. Dispõe de quatro unidades de terapia intensiva (UTI) que atende à população de adultos: UTI da Disciplina de Anestesiologia (eminentemente pacientes cirúrgicos), Unidade Coronariana, UTI do Tórax (pós-operatório de cirurgia cardíaca) e UTI da Disciplina de Pneumologia (eminentemente pacientes clínicos).

3.2 O LABORATÓRIO CENTRAL

O Laboratório Central do HSP conta com Setor de Microbiologia Clínica que realiza aproximadamente 6000 hemoculturas por ano, sendo que em torno 5 a 10% destas apresentam crescimento de algum microorganismo.

3.2.1 MICROBIOLOGIA

Durante o período de realização deste trabalho, não houve mudanças na rotina de coleta de hemocultura do Hospital São Paulo. A indicação do exame foi realizada pelo médico assistente na presença ou suspeita clínica de infecção. A coleta foi realizada pela enfermagem da seguinte maneira :

- lavagem das mãos com água e sabão
- antissepsia do local da venopunção com álcool a 70% e posteriormente com iodo povidine a 10%
- coleta de 10 a 20 mL de sangue por venopunção periférica
- troca da agulha utilizada para venopunção e inoculação do sangue em frasco BACTEC®9240 para aeróbios e anaeróbios.

O processamento das hemoculturas foi realizado através do aparelho BACTEC®9240 (Becton Dickinson, Maryland, EUA). Este aparelho é um sistema para monitorização contínua do crescimento de microorganismos em hemocultura e outros fluidos biológicos estéreis. Detecta a presença do microorganismo através da produção de dióxido de carbono (CO²) oriundo do

metabolismo. Este dióxido de carbono reage com um corante presente no fundo do frasco, modulando a quantidade de luz que será absorvida pelo material fluorescente no sensor do frasco. Um detector fotográfico mede o nível de fluorescência dos frascos, que corresponde à quantidade de CO² produzida. Este CO² é interpretado segundo padrões pré-estabelecidos correspondendo à positividade ou não da amostra. O sistema faz leituras de cada frasco a cada dez minutos, e um indicador luminoso sinaliza o crescimento do germe. Submete-se a amostra ao exame de Gram, e a identificação final e o antibiograma são realizados através do sistema Microscan Walk-Away® (Baxter Health Care Corp., West Sacramento, EUA). Este sistema fornece a identificação do agente ao nível de espécie e subespécie por método colorimétrico e o perfil de sensibilidade pelo método de microdiluição em placa. É importante ressaltar que a identificação de leveduras não é realizada por este sistema, e quando leveduras foram observadas no Gram, a amostra foi enviada para o laboratório de Micologia Clínica da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Escola Paulista de Medicina.

3.3 DEFINIÇÕES

SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA (SRIS): segundo definição de consenso da “American Society of Chest Physicians”/“Society of Critical Care Medicine” (1992), corroborada por WENZEL *et al.* (1996), a SRIS constitui a presença de dois ou mais dos seguintes :

- frequência cardíaca > 90

- temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$.
- frequência respiratória > 20 ou hipocapnia ($\text{pCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$)
- leucócitos $> 12000 \text{ cels/mm}^3$ ou $< 4000 \text{ cels/mm}^3$ ou 10% de formas imaturas.

SEPSE: É a presença de SRIS e infecção documentada por cultura ou clinicamente confirmada. Este conceito de sepse inclui quadros infecciosos originários em qualquer sítio e não é necessário a presença de um microorganismo no sangue ou o isolamento no sítio de origem.

SEPSE SEVERA: Sepse **mais** presença de disfunção orgânica e/ou hipotensão. Disfunção orgânica inclui (mas não restringe-se a): alteração do nível de consciência, acidose ($\text{pH} < 7,3$), oligúria (débito urinário $< 30 \text{ mL/h}$), outros sinais de hipoperfusão periférica e central.

CHOQUE SÉPTICO: A presença do quadro de sepse severa com hipotensão a despeito de reposição volumétrica vigorosa. Os pacientes foram classificados na categoria "SEPSE SEVERA" ou "CHOQUE SÉPTICO" se os critérios descritos acima estiveram presentes até 48h após a coleta da hemocultura.

Em suma, a classificação dos processos infecciosos em “sepse”, “sepse severa” e “choque séptico” denota uma gravidade progressiva na resposta do hospedeiro a qualquer processo de natureza infecciosa.

INFEÇÃO DA CORRENTE SANGÜÍNEA VERDADEIRA: é o isolamento de uma ou mais espécies de bactéria ou fungo em hemocultura na presença concomitante de sinais da **síndrome da resposta inflamatória sistêmica** (PITTET, 1996).

INFEÇÃO DA CORRENTE SANGÜÍNEA FALSA OU CONTAMINANTE OU PSEUDOBACTEREMIA: presença de hemocultivo positivo sem quadro clínico sugestivo de foco infeccioso ou na ausência dos sinais da SRIS.

INFEÇÃO POLIMICROBIANA DA CORRENTE SANGÜÍNEA: o episódio de bacteremia foi considerado polimicrobiano quando mais de um microorganismo foi isolado na(s) hemocultura(s) e existiu evidência clínica de origem em mesmo foco infeccioso **ou** se o intervalo entre as hemoculturas não excede 48 horas. Quando o mesmo paciente apresentou duas hemoculturas positivas para agentes diferentes com intervalo acima de 48 horas entre elas, estas hemoculturas foram consideradas episódios distintos de infecção da corrente sangüínea. Se o mesmo agente foi recuperado em hemoculturas diferentes e as evidências clínicas sugeriram a mesma fonte, estas hemoculturas foram consideradas o mesmo episódio de infecção da corrente sangüínea independentemente do intervalo entre elas (ROBERTS, 1989).

INFEÇÃO DA CORRENTE SANGÜÍNEA DE ORIGEM DOMICILIAR: A ICS foi considerada de origem domiciliar se ocorreu dentro de 48 h da internação e se não foi nitidamente relacionada com um procedimento invasivo realizado em ambiente hospitalar.

INFECÇÃO DA CORRENTE SANGÜÍNEA DE ORIGEM HOSPITALAR: A ICS foi considerada de origem hospitalar se ocorreu após 48 h da internação.

FONTE DA ICS: A ICS foi considerada primária se a fonte de origem foi indeterminada ou um cateter intravascular. O dispositivo intra vascular foi considerado fonte da ICS se apresentou hiperemia e/ou secreção purulenta na região de inserção e sua retirada foi indicada pelo médico assistente. Não foi necessário o isolamento do mesmo agente no cateter intravascular. A ICS foi considerada secundária quando houve um foco infeccioso bem documentado clinicamente e/ou isolamento local do mesmo agente, e foram categorizadas segundo critérios do “Centers for Disease Control” (CDC) (GARNER *et al.*, 1988):

- pulmonar: presença de manifestações clínicas relacionadas à infecção das vias aéreas inferiores independentemente de manifestações radiológicas.
- gastrintestinal: presença de quadro clínico compatível com infecção do trato gastrintestinal e vias biliares. Pacientes com peritonite primária também foram considerados.
- urinária : evidência de sinais e/ou sintomas relacionados à infecção do trato urinário **associados** à leucocitúria superior a 100.000 leucócitos/mL no exame de Urina Tipo I, e/ou isolamento do mesmo agente em hemocultura e urocultura.
- pele e partes moles : presença de sinais inflamatórios com secreção purulenta em pele, escara ou planos musculares

profundos, não sendo necessário documentação do agente em cultura.

- ferida cirúrgica : presença de hiperemia, secreção purulenta ou deiscência de sutura nos planos cirúrgicos superficiais ou profundos, sem necessidade de confirmação do agente através da cultura da secreção.
- outros : evidência clínica e laboratorial de infecção do sistema nervoso central, osteomielite, endocardite e isolamento de germe compatível em hemocultura.

ESTADO FUNCIONAL DO PACIENTE NO MOMENTO DA INTERNAÇÃO:

Segundo dados colhidos na ficha de admissão, os pacientes foram classificados nos seguintes estados funcionais (LEIBOVICI *et al.*, 1993) :

0. Paciente restrito ao leito
1. Paciente consegue se locomover com dificuldade, mas necessita de ajuda para higiene pessoal.
2. Paciente se locomove porém está restrito ao ambiente domiciliar.
3. Paciente sem restrição alguma.

CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA DE BASE NO MOMENTO DA INTERNAÇÃO:

Os pacientes incluídos neste trabalho foram divididos em três grandes grupos, conforme o prognóstico presumido da doença de base (McCABE & JACKSON, 1962) :

1. Doenças rapidamente fatais são aquelas com esperança de vida inferior a seis meses, como por exemplo leucemia com crise blástica, neoplasias em estágio avançado e descompensação aguda de insuficiência cardíaca refratária a tratamento.

2. Doenças potencialmente fatais englobam um conjunto arbitrário de patologias, cujo diagnóstico implica numa perspectiva de sobrevida não superior a 5 anos, como por exemplo : anemia aplástica, linfomas, insuficiência renal em tratamento dialítico, vasculites sistêmicas, pneumopatias com hipoxemia e hipercapnia em níveis não críticos.

3. Doença não fatal ou sem doença de base são aquelas com prognóstico e sobrevida superiores às classes anteriores, tais como diabetes mellitus sem complicações maiores, insuficiência cardíaca congestiva tipo funcional I e II, neoplasias com cura clínica após tratamento cirúrgico, pneumopatias compensadas, doenças gastrintestinais, reumatológicas, etc.

CRITÉRIOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS AVALIADOS NO EPISÓDIO DE ICS :

A presença de parâmetros clínicos como choque, alteração do nível de consciência, febre, hipotermia e oligúria foram atribuídos à ICS em questão quando ocorridos até 48h após a coleta da hemocultura.

Choque: definido como pressão sistólica menor que 90 mmHg ou queda superior a 70mmHg em pacientes hipertensos (KREGGER *et al.*, 1980).

Alteração do nível de consciência (ANC): definida como presença de agitação psicomotora ou rebaixamento do nível de consciência conforme descrito no prontuário do paciente.

Presença de granulocitopenia: se a contagem total de leucócitos totais foi ≤ 1000 cels/mL em hemograma realizado 24h antes ou após a ICS.

Corticoterapia: utilização de corticosteróides de ação sistêmica por mais de 7 dias antes da ICS.

Antibioticoterapia prévia: uso de antibioticoterapia sistêmica, por pelo menos 48 horas, até dez dias precedendo a ocorrência da ICS (CORRÊA, 1996).

Outro foco infeccioso: A presença de outro sítio infeccioso não relacionado diretamente com a ICS foi notificado conforme descrito na ficha clínica .

Outros dados coletados: temperatura, pressão arterial, débito urinário (quando disponível), informações sobre presença e estado de cateteres e sondas.

Exames laboratoriais: Os seguintes exames laboratoriais foram anotados (desde que realizados até 48 h após o episódio de bacteremia): hemoglobina, leucograma, plaquetas, creatinina e dosagem do sódio plasmático.

ADEQUAÇÃO DA ANTIBIOTICOTERAPIA : Os antimicrobianos escolhidos foram considerados **adequados** se o germe em questão foi considerado sensível a pelo menos um deles e a terapia instituída até 48 horas após a colheita da hemocultura. Caso introduzidos entre 48 e 96 horas após a coleta das hemoculturas os antimicrobianos foram considerados **corrigidos**. Para as análises estatísticas, os pacientes que receberam antibióticos adequados e corrigidos foram avaliados como um grupo único.

Quando não foi adotada antibioticoterapia ou o germe isolado apresentou-se resistente aos antimicrobianos utilizados, a antibioticoterapia foi considerada **inadequada**.

CAUSA DO ÓBITO : A ICS foi imputada como causa direta do óbito se este ocorreu até 14 dias após coleta da hemocultura (HINSHAW, 1987; CORREA,1996; CARNEIRO,1997; PEREIRA, 1997).

O óbito não foi relacionado diretamente à infecção se houve evento descrito na evolução clínica como responsável pelo óbito (infarto do miocárdio, dissecação aórtica, tromboembolismo pulmonar, etc.) ou se ocorreu após 14 dias da coleta da hemocultura.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As associações entre os fatores de risco foram avaliadas através de análises univariadas, bivariadas e multivariada. A análise univariada foi realizada utilizando-se o método do qui-quadrado, exceção feita para as análises com valores inferiores a 5 na amostra, em que se utilizou o método exato de Fisher. A análise bivariada foi realizada através do método de Mantel – Haenzel e a análise multivariada foi realizada através da regressão logística (pacote BMDP -1992-programas 2D, 4F e LR). Foram aceitos como significantes os resultados com risco inferior a 0,05 (5%).

4. RESULTADOS

Foram levantados 203 hemoculturas positivas através do relatório diário do setor de Microbiologia do Laboratório Central no período de 01/01/1996 a 31/12/1997. Desses, 7 (3,4%) não tiveram os respectivos prontuários encontrados no Serviço de Arquivo Médico do Hospital São Paulo.

Restaram, portanto, 196 episódios de ICS ocorridos em 182 pacientes. Destes, 23 (11,7%) foram considerados pseudobacteremia ou bacteremia transitória pelos critérios descritos por PITNET (1996). Os 173 episódios de ICS considerados verdadeiros ocorreram em 157 pacientes. Das 23 pseudobacteremias/bacteremias transitórias, apenas os agentes isolados foram anotados e descritos na **Tabela 1**.

Tabela 1- Agentes isolados em hemoculturas consideradas falsas ou transitórias em pacientes acima de 65 anos entre 01/01/96 a 31/12/97 no Hospital São Paulo.

Agente	%	N
Estafilococo coagulase negativo	52,1	12
<i>Acinetobacter baumannii/haemolyticus</i>	8,6	2
<i>Serratia marcescens</i>	8,6	2
<i>Streptococcus viridans</i>	8,6	2
<i>Corynebacterium</i> spp.	4,3	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	4,3	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4,3	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4,3	1
<i>Candida</i> spp.	4,3	1
Total	100,0	23

A mortalidade encontrada até o 14º dia foi de 45,4%. A mortalidade até o 30º dia foi 51,4% (89/173) e a mortalidade intra hospitalar foi 58,9% (102/173).

As características clínico-epidemiológicas dos 157 pacientes estão resumidas na **Tabela 2**. A média de idade da população foi 73,8 anos, sendo que 33,5% (52/157) tiveram idade superior a 75 anos. A idade máxima foi 96 anos. Apenas 15,9% dos pacientes (25/157) eram octogenários e 3,8% (6/157) nonagenários. Houve um discreto predomínio do sexo masculino (52,3%) sobre o sexo feminino.

Segundo a classificação de McCabe, a maioria dos pacientes eram portadores de doenças potencialmente fatais (59,3 % - 93/157). O grupo com doenças não fatais ou sem doença de base contribuiu com 22,3% dos casos e os pacientes classificados como portadores de condições rapidamente fatais somaram 18,4% dos casos.

Os pacientes também foram classificados segundo escala de capacidade funcional descrita na seção anterior. Os pacientes estudados apresentaram a seguinte distribuição: restrito ao leito – 10,9 %, dependente – 29,3 %, restrito ao domicílio – 42,0 % e sem restrição – 17,8 %.

Tabela 2 - Características clínico-epidemiológicas de 157 pacientes idosos que apresentaram 173 episódios de ICS no Hospital São Paulo entre 01/01/96 e 31/12/97.

VARIÁVEL	N	%
Idade		
≤ 70 anos	58	36,7
71-75 anos	47	29,7
> 75 anos	52	33,5
Sexo		
Masculino	82	52,3
Feminino	76	47,7
McCabe		
Rapidamente fatal	29	18,4
Potencialmente fatal	93	59,3
Não fatal	35	22,3
Capacidade funcional		
Restrito ao leito	19	10,9
Dependente	47	29,3
Restrito ao domicílio	63	42,0
Sem restrição	28	17,8

Os principais diagnósticos no momento da internação estão resumidos na **Tabela 3**. Com frequência houve concomitância de dois ou mais diagnósticos, desta maneira a presença de diabetes, insuficiência cardíaca e doenças neuropsiquiátricas foram avaliadas também quando estas doenças não foram consideradas a principal doença de base do paciente. Por exemplo, diabetes mellitus esteve presente em 44 dos 157 pacientes (28,0%), porém foi considerada a principal doença em 15 (9,5%) pacientes. Apenas 8,2% dos idosos não apresentavam doença

de base, ao passo que os pacientes com neoplasias (tumores sólidos e hematológicos) responderam por 24,7% dos casos. As doenças cardiorrespiratórias foram as mais prevalentes nesta série com 21% do total. A insuficiência cardíaca congestiva foi a segunda comorbidade mais prevalente, presente em 22,9% (36/157) dos pacientes, atrás apenas de diabetes mellitus. As condições neuropsiquiátricas, apesar de representarem 9,5% dos principais diagnósticos, estiveram presentes em 14,5% (23/157) dos casos.

Tabela 3 - Principal doença de base relatada no momento da internação em 157 pacientes idosos internados no Hospital São Paulo entre 01/01/96 e 31/12/97.

DOENÇA DE BASE	N	%
Doenças cardiorrespiratórias	33	21,0
Neoplasias sólidas	26	16,5
Diabetes mellitus	15	9,5
Doenças neuropsiquiátricas	15	9,5
Neoplasias hematológicas	13	8,2
Sem doença	13	8,2
Insuficiência renal	11	7,0
Arteriopatia generalizada	8	5,1
Outras condições	23	14,6
TOTAL	157	100,0

Os microorganismos isolados nos episódios de ICS verdadeiras estão relacionados na **Tabela 4**. Os cocos Gram positivos predominaram, com 48,5% (84/173) dos casos. Os *Staphylococcus aureus* foram os cocos Gram positivos (e também os microorganismos) mais comumente recuperados, com 24,8% dos casos, seguidos dos *Staphylococcus spp* (18,5%). Juntos, *S.aureus* e *Staphylococcus spp*. responderam por 89,2% dos cocos Gram positivos isolados.

Os bacilos Gram negativos (39,4%) tiveram distribuição mais homogênea. Os *Acinetobacter* spp. foram os Gram negativos mais prevalentes (18/173 – 10,4%), seguidos pelas *Escherichia coli* (16/173 – 9,2%), pelas *Pseudomonas* spp. (14/173 – 8,1%) e pelos *Enterobacter* spp. (9/173 – 5,2%).

Os fungos, representados pelas *Candida* spp., responderam por 5,2% dos casos (9/173).

Se considerarmos apenas as ICS de origem domiciliar, os microorganismos mais prevalentes foram as *E.coli* (36,1% -13/36) e os *S.aureus* (30,5% -11/36) com um discreto predomínio dos microorganismos Gram negativos (52,7-19/36) sobre os cocos Gram positivos (47,3 – 17/36).

Tabela 4 Microorganismos isolados nos 173 episódios de ICS ocorridos em pacientes idosos no Hospital São Paulo entre 01/01/1996 e 31/12/1997.

Microorganismos	N	%
Cocos Gram positivos	84	48,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	43	24,8
<i>Staphylococcus</i> spp.	32	18,5
<i>Enterococcus</i> spp.	4	2,3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	1,7
Outros cocos Gram positivos	2	1,1
Bacilos Gram negativos	68	39,4
<i>Acinetobacter</i> spp.	18	10,4
<i>Escherichia coli</i>	16	9,2
<i>Pseudomonas</i> spp.	14	8,1
<i>Enterobacter</i> spp.	9	5,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8	4,5
Outros bacilos Gram neg.		
Fungos	9	5,2
<i>Candida</i> spp.	9	5,2
ICS Polimicrobiana	12	6,9
TOTAL	173	100,0

Na **tabela 5a** estão resumidas algumas características dos episódios de ICS estudados. Foram 173 episódios de ICS, sendo 36 de origem domiciliar e 137 de origem hospitalar.

A antibioticoterapia foi adequada ou corrigida em 79,9% dos casos e inadequada em 20,1% dos episódios de ICS.

As bacteremias primárias foram as mais prevalentes nesta série de casos, respondendo por 40,5% (70/173) dos casos. As outras fontes observadas foram, em ordem de frequência: trato respiratório (30/173 – 17,3 %), pele / escaras

(22/173 – 12,7%), trato urinário (20/173 – 11,5%), ferida operatória (15/173 – 8,6%), trato gastrintestinal (10/173 – 5,7%) e “outros” (7/173 – 4,0%). As bacteremias polimicrobianas ocorreram em 6,9% dos casos.

Cerca de 2/3 dos pacientes (68,2%) apresentaram febre (temp. $\geq 38^{\circ}\text{C}$) durante o episódio de bacteremia, 20,2% tiveram temperatura entre 36 e $37,9^{\circ}\text{C}$ e 11,6% dos idosos apresentaram temperatura inferior a 36°C , sendo considerados hipotérmicos.

Em relação aos estágios da sepse definidos pela “American Society of Chest Physicians”/ “Society of Critical Care Medicine”, a população estudada se apresentou da seguinte maneira: sepse - 63/173 (36,4%), sepse severa - 70/173 (40,5%), choque séptico – 40/173 (23,1%).

Uma grande porcentagem dos pacientes apresentou rebaixamento do nível de consciência ou agitação psicomotora (108/174 – 62,4%) .

Tabela 5a - Características clínicas dos 173 episódios de ICS ocorridos em 157 pacientes acima de 65 anos no Hospital São Paulo entre 1/1/96 e 31/12/97.

VARIÁVEL	N	%
Origem da bacteremia		
Domiciliar	36	20,8
Hospitalar	137	79,2
Adequação do tratamento		
Inadequado	35	20,1
Corrigido	44	25,4
Adequado	94	54,5
Fonte da bacteremia		
Primária	70	40,5
Trato respiratório	30	17,3
Pele/escaras	22	12,7
Trato urinário	20	11,5
Ferida Operatória	15	8,6
Trato gastrintestinal	10	5,7
Outros	7	4,0
ICS polimicrobiana		
Não	161	93,1
Sim	12	6,9
Temperatura		
≥ 38,0°C	118	68,2
36,0-37,9°C	35	20,2
< 36,0°C	20	11,6
Estágios da sepse		
Sepse	63	36,4
Sepse severa	70	40,5
Choque séptico	40	23,1
Presença de ANC		
Sim	108	62,4
Não	65	37,6

ANC: Alteração do nível de consciência.

Na **Tabela 5b** estão os dados laboratoriais estudados. Apenas em dois dos 173 episódios de ICS os dados laboratoriais não foram completos (em dois deles não foram colhidos sódio e creatinina e em apenas 1 episódio não foi colhido hemograma). Portanto, de um total de 171 episódios, a hiponatremia ($\text{Na} < 136 \text{ mEq/L}$) esteve presente em 47,7%, a hipernatremia ($\text{Na} > 145 \text{ mEq/L}$) em 5,8% e a normonatremia em 46,5%. Quando consideramos o limite de 130 mEq/L (hiponatremia severa), 22/171 (12,8 %) dos episódios foram acompanhados desta alteração laboratorial. Dos 172 episódios com hemograma disponível, 42 (24,4 %) cursaram com plaquetopenia ($< 100000/\text{mm}^3$), 73 (42,4 %) apresentaram taxa de hemoglobina menor que 10 mg/100mL e cerca de metade (50,3 %) apresentaram leucocitose. Uma parcela significativa (40,5%) cursou com leucograma normal e 9,2% dos episódios foram acompanhados de leucopenia.

Tabela 5b: Aspectos laboratoriais observados nos 173 episódios de ICS ocorridos em pacientes idosos entre 01/01/96 e 31/12/97 no Hospital São Paulo.

Alterações laboratoriais	N	%
Creatinina		
< 2,0 mg%	122	70,5
≥ 2,0 mg%	49	29,5
Sódio		
<136 mEq/L	82	47,7
136-145 mEq/L	79	46,5
≥146 mEq/L	10	5,8
Plaquetas		
<100000 cel/mL	42	24,4
≥100000 cel/mL	130	75,6
Hemoglobina		
<10,0 mg%	73	42,4
≥10,0 mg%	99	57,6
Leucograma		
≤ 4000 cel/mL	16	9,2
4001-12000	69	40,5
cel/mL		
>12000 cel/mL	87	50,3
Desvio (> 10% bastonetes)		
Sim	83	48,2
Não	89	51,8

No período compreendido entre 01/01/1996 e 31/12/1997 foram realizadas no Hospital São Paulo 12.899 internações de pacientes com 65 anos ou mais. Considerando as 137 infecções de corrente sanguínea de origem hospitalar, temos uma taxa de incidência de 10,7 ICS por mil internações hospitalares.

A **Tabela 6** mostra a prevalência de procedimentos invasivos no momento do episódio de ICS para os casos de origem hospitalar.

Tabela 6 : Procedimentos invasivos presentes no momento da ICS (para as ICS de origem **hospitalar** N = 137) em pacientes idosos internados no Hospital São Paulo entre 01/01/1996 e 31/12/1997.

Procedimento invasivo	N	%
Cateter venoso central	91	65,9
Sonda vesical de demora	86	62,3
Ventilação mecânica	50	36,2
Cirurgia	40	28,9
Diálise	20	14,6
Cateter de Swan-Ganz	16	11,6

4.1 ANÁLISE UNIVARIADA

Os resultados da análise univariada realizada através do método do Qui-quadrado estão resumidos nas **Tabelas 7a, 7b, 7c, 7d, 7e e 7f**. As variáveis foram agrupadas em: características clínicas dos pacientes, características do episódio de ICS, características da apresentação clínico-laboratorial da ICS, aspectos microbiológicos e presença de fatores de risco para aquisição de ICS.

Na **Tabela 7a** observamos variáveis relacionadas às características clínicas dos pacientes. Deste grupo de variáveis, apenas o índice de McCabe apresentou associação estatisticamente significativa com a evolução para o óbito. A presença de insuficiência renal crônica apresentou índice próximo à significância ($p=0,07$), quando comparada às outras doenças de base, quanto à evolução para o óbito.

Na **Tabela 7b** estão alguns aspectos do episódio de ICS, como a origem da bacteremia, se o episódio foi polimicrobiano ou não, a fonte responsável pela ICS, se houve uso de antibioticoterapia prévia, a adequação do uso de antibióticos, a presença de outro foco infeccioso concomitante e o uso prévio de corticóides. As variáveis que apresentaram significância estatística para evolução para o óbito foram a inadequação da antibioticoterapia ($p<0,0001$) e as ICS cuja fonte foi pulmonar ($p=0,02$).

Nas **Tabela 7c e 7d** estão computadas as variáveis referentes à apresentação clínico-laboratorial da infecção da corrente sanguínea. As variáveis que apresentaram associação com o óbito até o 14º dia foram: alteração do nível de consciência (ANC), presença de choque, presença de hipotermia e a presença de sepse severa ou choque séptico (todas essas variáveis com $p<0,001$). Entre os dados laboratoriais colhidos, aqueles que apresentaram significância estatística foram:

plaquetopenia (plaquetas < 100000/mL, $p < 0,001$), creatinina acima de 2,0mg% ($p=0,002$) . A presença de hipernatremia alcançou valor próximo à significância ($p=0,07$).

A **Tabela 7e** resume dados microbiológicos relacionados aos microorganismos com maior importância na epidemiologia das infecções da correntes sanguíneas, como o isolamento de *S. aureus*, estafilococo coagulase negativo, *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp. e *Candida* spp. O agente causador da ICS não influenciou de modo estatisticamente significativo a evolução para o óbito até o 14º dia. As ICS por estafilococos coagulase negativos apresentaram tendência para menor mortalidade quando comparadas com aquelas causadas pelos outros agentes ($p=0,12$).

A **Tabela 7f** expõe a relação entre a presença de alguns procedimentos invasivos no momento da ICS e a evolução para o óbito. Os procedimentos que se apresentaram associados com o óbito foram sonda vesical de demora ($p=0,05$), diálise ($p=0,02$) e ventilação mecânica ($p=0,01$).

Tabela 7a : Variáveis clínico-epidemiológicas relacionadas ao óbito em 173 ICS ocorridas em pacientes idosos no Hospital São Paulo entre 01/01/96 e 31/01/97.

VARIÁVEIS	NÃO	ÓBITO		TOTAL	P
		%	SIM %		
Sexo					
Feminino	41		42	83	0,27
	49,4		50,6		
Masculino	53		37	90	
	58,9		41,1		
Idade					
<75 anos	63		51	114	0,85
	55,3		44,7		
≥75 anos	31		28	59	
	52,5		47,4		
Características clínicas					
Capacidade funcional					
Restrito ao leito	9		10	19	0,23
	47,4		52,6		
Dependente	26		24	50	
	52,0		48,0		
Restrito ao domicílio	37		36	73	
	50,7		49,3		
Sem restrição	22		9	31	
	71,0		29,0		
Índice de McCABE					
Rapidamente fatal	10		20	30	0,02
	33,3		66,7		
Potencialmente fatal	57		46	103	
	55,4		44,6		
Não fatal	27		13	40	
	67,5		32,5		
Diabetes Mellitus					
Não	67		56	123	0,91
	54,5		45,5		
Sim	27		23	50	
	54,0		46,0		
Doença neuropsiquiátrica					

Não	78	69	147	0,56
	53,4	46,9		
Sim	16	10	26	
	61,5	38,5		
IRC				
Não	87	65	152	0,07
	57,3	42,7		
Sim	7	14	21	
	33,3	66,7		
Neoplasia				
Ausente	74	61	135	0,43
	54,8	45,2		
Hematológica	5	8	13	
	38,5	61,5		
Sólida	15	10	25	
	60,0	40,0		
ICC				
Não	74	58	132	0,52
	66,1	43,9		
Sim	20	21	41	
	48,8	51,2		

As análises univariadas foram realizadas através do método do Qui-Quadrado.
IRC: Insuficiência renal crônica; ICC: Insuficiência cardíaca congestiva.

Tabela 7b: Características da ICS relacionadas ao óbito até o 14º dia em 173 episódios de ICS ocorridos em pacientes idosos no HSP entre 01/01/1996 e 31/12/1997.

VARIÁVEIS	ÓBITO		TOTAL	p
	NÃO	SIM		
	N	N	N	
	%	%		
Origem da ICS				
Domiciliar	20	16	36	0,98
	55,5			
Hospitalar	74	63	137	
	54,0			

ICS Polimicriana					
Não	85	76	47,2	161	0,23
	52,8				
Sim	9	3		12	
	75,0	25,0			
Fonte					
Pulmão	10	20	66,7	30	0,02
	33,3				
Outras	84	59	41,2	143	
	58,8				
Antibiótico prévio					
Não	32	24	42,9	56	0,72
	57,1				
Sim	62	55	47,0	117	
	53,0				
Adequação dos antibióticos					
Inadequado	4	31		35	0,0001
	11,4	88,6			
Corrigido/Adequado	90	48		138	
	65,2	34,8			
Outra infecção					
Não	40	35		75	0,79
	53,3	46,7			
Sim	34	28		62	
	54,8	45,2			
Uso de Corticóide					
Não	81	67		148	0,93
	54,7	45,3			
Sim	13	12		25	
	52,0	48,0			

As análises univariadas foram realizadas através do método do Qui-Quadrado.
ICS: Infecção da corrente sanguínea.

Tabela 7c: Características da apresentação clínica relacionadas ao óbito até o 14º dia através de análise univariada, em 173 episódios de ICS ocorridos em idosos internados no Hospital São Paulo entre 01/01/1996 e 31/12/1997.

VARIÁVEIS	ÓBITO			TOTAL	P
	NÃO		SIM		
apresentação clínica	N	%	N	N	
			%		
ANC					
Não	55	84,6	10	65	<0,001
			15,4		
Sim	39	36,1	69	108	
			63,1		
Choque					
Não	77	72,0	30	107	<0,001
			28,0		
Sim	17	25,8	49	66	
			74,2		
Febre					
Não	13	37,1	22	35	<0,001
			62,9		
Sim	77	65,2	41	118	
			34,7		
Hipotermia	4	20,0	16	20	
			80,0		
Estágios da Sepses					
Sepses	53	84,1	10	63	<0,001
			15,9		
Sepses severa	39	55,7	31	70	
			44,3		
Choque séptico	2		38	40	
	5,0		95,0		

As análises univariadas foram realizadas através do Método do Qui-Quadrado.
ANC: Alteração do nível de consciência.

Tabela 7d: Alterações laboratoriais relacionadas à evolução para o óbito até o 14º dia em 172 episódios de ICS ocorridos em pacientes idosos internados no Hospital São Paulo entre 01/01/1996 e 31/12/1997.

VARIÁVEL	ÓBITO			TOTAL	P
	N	NÃO	SIM		
Leucócitos	N		N	N	
	%		%		
≤4000 cel/mL	7	43,7	9	17	0,65
			56,3		
4001-12000 cel/mL	37	53,6	32	70	
			46,4		
>12000 cel/mL	49	56,3	38	87	
			43,7		
Desvio					
Sim	50	56,2	39	89	0,67
			43,8		
Não	43		40	83	
	51,8		48,2		
Hemoglobina					
<10mg%	36		37	73	0,36
	49,3		50,7		
>10mg%	57		42	99	
	57,6		42,4		
Plaquetas					
<100000/mL	12		30	42	<0,001
	28,6		71,4		
≥100000/mL	81		49	130	
	62,3		37,7		
Creatinina					
<2,0 mg/mL	76		46	122	0,002
	62,3		37,7		
≥2,0 mg/mL	17		32	49	
	34,7		65,3		
Sódio plasmático					

<136 mEq/L	45	37	82	0,07
	54,9	45,1		
136-145 mEq/L	46	33	79	
	58,2	41,7		
≥146 mEq/L	2	20,0	8	10
		80,0		

As análises univariadas foram realizadas através do método do Qui-Quadrado.

Tabela 7e: Correlação entre aspectos microbiológicos e a evolução para o óbito até o 14º dia em 173 episódios de ICS ocorridos em idosos internados no Hospital São Paulo entre 01/01/1996 e 31/12/1997.

Aspectos microbiológicos	ÓBITO		TOTAL	P
	NÃO	SIM		
Isolamento de:	N	N	N	
	%	%		
<i>S.aureus</i>				
não	72	54	126	0,30
	57,1	42,9		
sim	22	25	47	
	46,8	53,2		
Estafilococo coag. neg.				
não	71	68	139	0,12
	51,0	49,0		
sim	23	11	34	
	67,6	32,3		
<i>Pseudomonas spp.</i>				
não	85	71	156	0,89
	54,5	45,5		
sim	9	8	17	
	53,0	47,0		
<i>Acinetobacter spp.</i>				
não	86	66	152	0,17
	56,6	43,4		
sim	8	13	21	
	38,1	61,9		
<i>Candida spp.</i>				
não	91	72	163	0,21
	55,8	44,2		
sim	3	7	10	
	30,0	70,0		

As análises univariadas foram realizadas através do método do Qui-Quadrado. Para variáveis com número inferior a 5, foi aplicado o Teste Exato de Fisher.

Tabela 7f: Correlação entre presença de fatores de risco para aquisição da ICS e evolução para o óbito até o 14º dia em 173 episódios de ICS ocorridos em idosos internados no Hospital São Paulo entre 01/01/1996 e 31/12/1997.

VARIÁVEL	ÓBITO		TOTAL	P
	NÃO	SIM		
fatores de risco	N	N	N	
	%	%		
SVD				
Não	52	31	83	0,05
	62,6	37,4		
Sim	42	48	90	
	46,7	53,3		
Cateter venoso central				
Não	48	31	79	0,16
	60,8	39,2		
Sim	46	48	94	
	48,9	51,1		
Diálise				
Não	87	63	150	0,02
	58,0	42,0		
Sim	7	16	23	
	30,4	69,7		
Ventilação mecânica				
Não	75	49	124	0,01
	60,5	39,5		
Sim	19	30	49	
	38,8	61,2		
Cirurgia				
Ausente	69	61	130	0,71
	53,0	47,0		
Limpa	12	7	19	
	63,1	36,9		
Contaminada	13	11	24	
	54,2	45,8		

As análises univariadas foram realizadas através do método do Qui-Quadrado.

SVD: Sonda vesical de demora.

4.2 ANÁLISE BIVARIADA

Para a avaliação do impacto da adequação da antibioticoterapia na mortalidade das ICS, algumas variáveis podem ser consideradas como “confundidoras”, como, por exemplo, a severidade da doença de base. Esta abordagem foi introduzida por McCABE e JACKSON dando origem ao clássico estadiamento em doença rapidamente fatal, potencialmente fatal e não fatal. Deste modo, análises bivariadas foram realizadas para avaliar o impacto da adequação da antibioticoterapia estratificando-se a população para a severidade da doença de base e o estadiamento da sepse.

A **Tabela 8** mostra os dados da relação entre a severidade da doença de base e a adequação da antibioticoterapia na evolução para o óbito até o 14º dia.

Os pacientes com doença potencialmente fatal sofreram maior influência da adequação da antibioticoterapia, com mortalidade de 32,5% para aqueles com antibioticoterapia correta e 87,5% para aqueles com antibioticoterapia incorreta ($p < 0,0001$).

Dos pacientes sem doença de base ou com doença não fatal, 72,2% dos pacientes que receberam antimicrobianos adequadamente sobreviveram, enquanto apenas 25,0% daqueles sem tratamento resistiram até o 14º dia. Já os pacientes com doença de base rapidamente fatal, o óbito foi evitado até o 14º dia em 45,8% dos pacientes que receberam antibioticoterapia adequadamente. Nenhum portador de doença rapidamente fatal com tratamento inadequado sobreviveu até o 14º dia.

Tabela 8 : Análise bivariada mostrando a relação entre a severidade da doença de base e adequação da antibioticoterapia na evolução para o óbito em 173 ICS ocorridas em idosos internados no HSP entre 01/01/1996 e 31/12/1997.

Índice de	ADEQUAÇÃO DA ANTIBIOTICOTERAPIA				P
	ADEQUADO/CORRIGIDO		INADEQUADO		
	Sobrevida	Óbito	Sobrevida	Óbito	
McCABE	N	N	N	N	
	%	%	%	%	
Rap. Fatal	11	13	0	7	
	45,8	54,2	0,0	100,0	0,025
Pot. Fatal	52	25	3	21	
	67,5	32,5	12,5	87,5	<0,0001
Não Fatal	26	10	1	3	
	72,2	27,8	25,0	75,0	0,055

As análises bivariadas foram realizadas através do método de Mantel – Haenzel.

Na **Tabela 9** estão os dados da relação entre a adequação da antibioticoterapia e a evolução para o óbito nos diferentes estágios da sepse.

Tabela 9 : Análise bivariada mostrando a relação entre estágios da sepse e adequação da antibioticoterapia na evolução para o óbito em 173 episódios de ICS ocorridos em idosos internados no HSP entre 01/01/1996 e 31/12/1997.

Estágio sepse	ADEQUAÇÃO DA ANTIBIOTICOTERAPIA				P
	ADEQUADO/CORRIGIDO		INADEQUADO		
	Sobrevida	Óbito	Sobrevida	Óbito	
	N	N	N	N	
	%	%	%	%	
sepse	50	7	4	3	
	87,7	12,3	57,1	42,9	0,035
sepse severa	38	20	0	11	100,0
	65,5	34,5	0,0		0,0001
choque séptico	2	21	0	17	100,0
	8,7	91,3	0,0		0,21

As análises bivariadas foram realizadas através do método de Mantel – Haenzel.

Dos pacientes no estágio “sepse”, 87,7% daqueles que receberam antibioticoterapia adequada ou corrigida sobreviveram ao episódio de ICS, contra 57,1% daqueles que receberam antibioticoterapia inadequada, com $p=0,035$.

Aqueles pacientes com “sepse severa” apresentaram maior influência da adequação da antibioticoterapia sobre a mortalidade, com 65,5% de sobrevida para aqueles com antibioticoterapia adequada e 100% de óbito para os que não receberam antibióticos corretamente ($p<0,0001$).

Os pacientes com “choque séptico” instalado não sofreram influência da adequação de antibioticoterapia; 91,3% dos pacientes com antibioticoterapia correta evoluíram para o óbito, contra 100% daqueles com antibioticoterapia incorreta.

4.3 ANÁLISE MULTIVARIADA

As variáveis que na análise univariada se mostraram associadas com a evolução para o óbito ou sobrevida até o 14º dia ($p \leq 0,15$) foram avaliadas através de análise multivariada (regressão logística múltipla). Foram elas: presença de estafilococo coagulase negativo como germe causador da ICS, a fonte pulmonar como responsável pela ICS, a adequação dos antibióticos empregados; aspectos inerentes à população estudada como o índice de McCabe e a presença de insuficiência renal crônica; a presença de aspectos relacionados à apresentação clínica como os estágios da sepse, presença de choque, a ocorrência de febre ou hipotermia, a presença ou não de alteração do nível de consciência; aspectos laboratoriais como a alteração da creatinina sérica, da contagem de plaquetas e do sódio sérico; a presença de procedimentos invasivos como sonda vesical de demora, diálise e ventilação mecânica. As variáveis que foram selecionadas pelo método “Stepwise” estão computadas na **Tabela 10**.

Nesta tabela podemos observar que algumas variáveis estão independentemente associadas ao óbito até o 14º dia entre as quais as mais importantes são a apresentação clínica da ICS com hipotermia (Odds Ratio [OR] = 5,9), a presença de doença rapidamente fatal (OR=8,9), a inadequação da antibioticoterapia (OR=9,4), níveis de creatinina superiores a 2,0 mg% no episódio de ICS (OR=3,3) e a presença de choque séptico (OR=51,4). Outras variáveis, como a presença de alteração do nível de consciência, a apresentação da ICS como sepse severa e o trato respiratório como fonte da ICS apresentaram se independentemente associados ao óbito (OR – 2,9, 3,4 e 2,7 – respectivamente), porém o intervalo de confiança engloba a unidade para estas variáveis.

Tabela 10 : Variáveis independentemente associadas com **óbito até o 14º dia** em 173 episódios de ICS ocorridos em idosos internados no Hospital São Paulo entre 01/01/1996 e 31/12/1997, analisados através de regressão logística.

VARIÁVEL	OR	IC	
		95%	
Índice de McCabe			
Não Fatal/Sem doença	1,0		
Potencialmente Fatal	1,9	0,6	-
		6,5	
Rapidamente Fatal	8,9	1,9	-
		41,7	
Fonte da ICS			
Outras	1,0		
Pulmonar	2,7	0,8	-
		8,6	
Adequação ABT			
Adequado/corrigido	1,0		
Inadequado	9,4	2,1	-
		42,5	
ANC			
Ausente	1,0		
Presente	2,9	0,8	-
		10,3	
Febre			
T ≥ 38°C (febre)	1,0		
T entre 36°C e 37,9°C	3,3	1,0	-
		10,9	
T < 36°C (hipotermia)	5,9	1,1	-

		32,2		
Estágios da Sepses				
Sepses	1,0		-----	
Sepses severa	3,4	0,9		-
		12,8		
Choque séptico	51,4	6,8		-
		386		
Creatinina	$\leq 2,0$	1,0	-----	
		3,3	1,1	-
$\geq 2,0$		9,8		

ICS: Infecção da corrente sanguínea; ABT: antibioticoterapia; ANC: Alteração do nível de consciência.

5. DISCUSSÃO

As infecções da corrente sanguínea constituem problema médico crescente em todas as faixas etárias e em todos os tipos de hospitais, mas as maiores vítimas dessas complicações infecciosas estão nos extremos de idade. Durante as quatro últimas décadas, a mortalidade ajustada para a idade aumentou linearmente de 0,5 para 7 óbitos por 100.000 habitantes nos Estados Unidos (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 1993).

Nosso estudo procurou caracterizar alguns aspectos das ICS referentes aos pacientes mais idosos.

A percentagem de falsa ICS nesta série de casos foi de 11,7%. A verdadeira incidência de falsa ICS é difícil de estimar, e sua ocorrência é provavelmente subestimada (PITTET,1996). De qualquer modo, a incidência encontrada pode ser considerada baixa.

A incidência de ICS observada nesta população de idosos no período estudado foi 10,7 infecções da corrente sanguínea microbiologicamente confirmadas de origem hospitalar por 1000 admissões. A partir de 1986, as diretrizes do NNIS permitem a notificação de um caso de ICS hospitalar como sepse clínica, sem a necessidade de confirmação laboratorial. No estudo de BANERJEE *et al.* (1991) a taxa de ICS **primária** foi 6,54 infecções por 1000 admissões em 1989, em hospital de ensino nos Estados Unidos. Esta taxa não discriminou nenhum grupo específico de faixa etária e os autores excluíram os casos de sepse clínica sem o isolamento de um microorganismo no sangue. SCHECKLER (1991), observou taxa de 8,7 ICS por 1000 admissões (primária e secundária), em hospital comunitário em Wiscosin, Estados

Unidos. Em nosso meio, SALOMÃO *et al.* (1992) observaram taxa de 13,3 ICS por 1000 admissões hospitalares. Ao abordar apenas a faixa etária idosa (> 60 anos), a taxa de ICS por 1000 admissões foi 13,2. Em relação à taxa obtida por SCHECKLER (1991), podemos explicar a maior incidência de ICS em nosso estudo por dois motivos: o caráter terciário da nossa instituição e o estudo específico da população acima de 65 anos, reconhecidamente mais susceptível às ICS do que os indivíduos mais jovens.

A mortalidade observada nesta série de casos foi de 45,4%. Em estudos envolvendo apenas a população idosa, encontramos mortalidade entre 18,3% (SONNENBLICK *et al.*, 1990) e 40% (MEYERS *et al.*, 1989). Em nosso meio, UJVARI (1996) observou mortalidade de 65,7% (48/73) para as ICS ocorridas em pacientes acima de 60 anos no período 1992/1993 no Hospital São Paulo. No estudo de MEYERS *et al.* (1989), que envolveu ICS tanto de origem domiciliar quanto hospitalar, a mortalidade para as ICS de origem hospitalar foi 47,5%, cifra semelhante à observada na presente série. Vale lembrar ainda que a grande maioria das ICS estudadas foram de origem hospitalar (79,4%). Ao contrário de outros estudos que envolveram ICS tanto de origem domiciliar quanto hospitalar, a origem da bacteremia não influenciou a mortalidade (44,4% para as ICS de origem domiciliar e 45,7% para as ICS de origem hospitalar). Não conseguimos encontrar explicação viável para a alta taxa de mortalidade entre as ICS de origem domiciliar.

O grau de severidade da doença de base, conforme classificação proposta por McCABE & JACKSON em 1962, é um fator importante no prognóstico das infecções de corrente sanguínea. É importante lembrar que esta classificação baseada no **prognóstico** da doença de base está sujeita a interpretações subjetivas e foi idealizada no início da década de sessenta, época anterior aos avanços da terapia intensiva moderna. Ainda assim, é extensamente usada até hoje (SONNENBLICK, 1990; HAUG,

1994; RANGEL-FRAUSTO, 1995; BRUN-BUISSON, 1996; CORREA, 1996; UJVARI, 1996; PEREIRA, 1997; CARNEIRO, 1997).

Neste estudo houve número considerável de pacientes portadores de doença de base rapidamente fatal (17,8%) e potencialmente fatal (59,2%). No estudo de SONNENBLICK *et al.* (1990) não está claro a distribuição da severidade da doença de base dentro da amostra, mas os autores demonstram de forma inequívoca a influência da severidade da doença de base no desfecho do episódio de ICS: 60% daqueles com doença rapidamente fatal sucumbiram à ICS, 12,5% dos portadores de doença potencialmente fatal morreram e nenhum dos pacientes com doença de base não fatal ou sem doença evoluíram para o óbito. A baixa mortalidade encontrada neste estudo é de certa forma surpreendente. No entanto, o óbito foi considerado relacionado à ICS neste estudo quando ocorrido até 7 dias após a bacteremia, o que exclui mortalidade tardia causada por complicações da falência de múltiplos órgãos. O estudo incluiu, ainda, apenas pacientes internados em unidade geriátrica, possivelmente excluindo pacientes com quadros sépticos mais graves atendidos em unidade de terapia intensiva. De qualquer modo, como os próprios autores assinalam, é possível que o prognóstico dos quadros sépticos no idoso esteja melhorando, mas no caso deste estudo o maior responsável por esta melhora foi provavelmente o alto grau de suspeita clínica de sepse em uma enfermaria especializada em idosos.

Em nosso estudo, a severidade da doença de base também influenciou de modo estatisticamente significativo a sobrevida até o 14º dia nos processos sépticos (em todas as análises estatísticas que foram realizadas - univariada, bivariada e multivariada). A mortalidade observada nos pacientes portadores de doença rapidamente fatal foi 64,5%, naqueles com doença potencialmente fatal, 44,7%, e naqueles sem

doença ou com doença não fatal, 32,5% ($p = 0,02$). Esta observação é compatível com dados observados na literatura, como no estudo de SONNENBLICK *et al.* (1990).

BATES *et al.* (1995), em estudo prospectivo não restrito à população idosa, também encontrou forte correlação entre a severidade da doença de base e mortalidade (os pacientes portadores de doença rapidamente fatal com infecção da corrente sanguínea apresentaram um risco 37,7 vezes maior de evoluir para óbito em 30 dias). Em nosso estudo, os pacientes portadores de doença rapidamente fatal apresentaram um risco 8,9 vezes maior de evoluir para o óbito, no entanto, o óbito foi relacionado com a ICS quando ocorreu até 14 dias da coleta da hemocultura e não 30 dias como no estudo de BATES *et al.* (1995).

Uma observação compatível com outros estudos semelhantes foi o fato de que dentro da faixa etária idosa, não houve aumento da mortalidade com o avançar da idade (McCUE, 1987; LEIBOVICI,1993; ACKERMAN & MONROE, 1996). Em nosso estudo, a população foi dividida em dois grupos (menor e maior que 75 anos), ambos com mortalidade muito semelhante (44,7% *versus* 46,7%).

A classificação do estado funcional do paciente (pacientes restrito ao leito, dependente, restrito ao domicílio e sem restrição) não mostrou influência na evolução para o óbito nesta série, contrariando dados observados em outros estudos (LEIBOVICI *et al.*,1993, LEIBOVICI *et al.*,1995). Entretanto, nos estudos citados acima os dados foram coletados prospectivamente e a associação do episódio de ICS com o óbito foi considerada até 30 dias após a coleta da hemocultura. Esta diferença conceitual pode explicar a diferença no resultado obtido. De fato, este é um problema quando comparamos estudos envolvendo mortalidade relacionada a infecções de corrente sanguínea pois existem autores que consideram o tempo de 7 dias (SONNENBLICK *et al.*1990; McCUE,1987), 14 dias (CORREA,1996; PEREIRA,

1997; CARNEIRO, 1997; BRUN-BRISSON *et al.*, 1996) e 30 dias (BATES *et al.*, 1995; LEIBOVICI *et al.*, 1993, LEIBOVICI *et al.*, 1995) para associar a evolução para o óbito com a infecção da corrente sanguínea em questão.

Ao lado da alta mortalidade das bacteremias domiciliares, outro achado paradoxal deste estudo foi a falta de correlação entre a ocorrência de bacteremias polimicrobianas e a evolução para o óbito ($p=0,23$). Existem controvérsias na literatura quanto à definição de bacteremia polimicrobiana. Alguns autores consideram como o isolamento de mais de um microorganismo em um mesmo episódio de bacteremia (HERMANS & WASHINGTON, 1970). Outros, como MACKOVIK *et al.* (1980), consideram o episódio de infecção de corrente sanguínea como polimicrobiano quando há isolamento de mais de um germe em um mesmo hemocultivo ou quando há hemoculturas positivas para diferentes germes com até uma semana de intervalo, definição que foi utilizada em nosso meio por UJVARI (1996) e PEREIRA (1997). A definição de ROBERTS (1989) foi utilizada no presente estudo. Não acreditamos que a definição utilizada tenha influenciado este resultado. Talvez, se a amostra de ICS polimicrobiana fosse maior, este resultado seguiria os achados da literatura mundial, atribuindo maior mortalidade aos episódios de ICS polimicrobiana.

A fonte responsável pela infecção da corrente sanguínea também influenciou o desfecho do quadro séptico. Quando comparamos as ICS originárias do trato respiratório com as ICS primárias e de outros sítios de infecção, observamos maior mortalidade para os quadros secundários ao sítio pulmonar ($p=0,02$). Esta tendência se mantém na análise multivariada, porém o intervalo de confiança engloba a unidade (Odds Ratio=2,7, 0,8 – 8,6). SONNENBLICK *et al.* (1990) observou resultado semelhante, com OR igual a 2,14 ($p<0,05$).

Apenas a presença de insuficiência renal crônica apresentou tendência para associação ($p=0,07$) com a evolução para o óbito quando as doenças de base foram avaliadas separadamente (e não agrupadas conforme a severidade da doença de base). A presença de outras doenças como insuficiência cardíaca congestiva, diabetes mellitus, condições neuropsiquiátricas e presença de neoplasias sólidas e hematológicas não mostraram associação significativa com o óbito até o 14º dia. Também é surpreendente o fato da presença das neoplasias, principalmente as doenças hematológicas malignas, não estarem associadas com o óbito. Uma possível explicação para este fato pode ser a pequena prevalência de ICS em pacientes granulocitopênicos na amostra (apenas 3/173). Ainda assim, esses três episódios receberam antibioticoterapia adequada.

Alguns aspectos relacionados à apresentação clínica do episódio de ICS mostraram associação com a evolução para o óbito até o 14º dia. Os pacientes que desenvolveram algum tipo de alteração do nível de consciência (ANC) (rebaixamento ou agitação psicomotora) apresentaram maior mortalidade (64,5% *versus* 14,9%) tanto na análise univariada ($p < 0,001$) como na multivariada (risco de 2,9 para óbito nos indivíduos com ANC). Este resultado é compatível com aquele observado por SONNENBLICK *et al.* (1990). Os pacientes que se apresentaram hipotérmicos durante o episódio de ICS também apresentaram pior prognóstico em relação àqueles com temperatura acima de 38°C. Os pacientes hipotérmicos apresentaram mortalidade em torno de seis vezes maior (Odds Ratio = 5,9 , 1,1 – 32,2) que os pacientes com febre. PITTET *et al.* (1993) também observaram maior mortalidade entre os pacientes hipotérmicos (Odds Ratio = 1,43). A inabilidade do idoso para estruturar uma resposta febril adequada é fato conhecido (GARDNER, 1980). Isto significa mais um fator de pior prognóstico das ICS nos idosos, quando comparados a indivíduos mais jovens.

Alguns achados laboratoriais, como alteração da albumina sérica, da creatinina e plaquetopenia também estão associados a pior prognóstico nos quadros sépticos. Nesta série de casos, houve associação significativa entre plaquetopenia (plaquetas < 100000/mL – $p < 0,001$) e creatinina superior a 2,0 mg% ($p = 0,001$) com a evolução para o óbito. Estas alterações laboratoriais refletem a instalação de um quadro séptico mais grave (sepse severa) em decorrência da ICS, sendo considerados marcadores de má evolução da sepse (BRUN-BUISSON *et al.*, 1996).

Os estágios da sepse propostos pelas American Society of Chest Physicians e Society of Critical Care Medicine apresentaram boa correlação com a evolução para o óbito. Os episódios de ICS que evoluíram com “sepse” apresentaram mortalidade de 15,6%, aqueles que evoluíram com “sepse severa” morreram em 44,3% das vezes e a mortalidade dos episódios com choque séptico foi de 95,0%. Estes resultados encontram precedentes na literatura: RANGEL-FRAUSTO *et al.* (1995), em estudo prospectivo, observou mortalidade de 16% para os pacientes com “sepse” confirmada por cultura, 20% para os pacientes com “sepse severa”, e 46% nos pacientes com choque séptico. BRUN-BUISSON *et al.* (1996) chegaram a resultados semelhantes: 15% dos pacientes com “sepse” morreram *versus* 54% dos pacientes com sepse severa (neste estudo, os autores incluem a categoria “choque séptico” como um subgrupo de “sepse severa”). A mortalidade extremamente alta observada em nosso estudo para os pacientes com choque séptico (95,0%) pode ser devida a algumas considerações. Em primeiro lugar, uma diferença de definições – no estudo de RANGEL-FRAUSTO *et al.* (1995) o paciente foi categorizado como “choque séptico” quando após reposição volumétrica vigorosa, a pressão arterial foi sustentada com doses iguais ou superiores a 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ de dopamina – no presente estudo estes pacientes foram classificados como portadores de “sepse severa”. No nosso estudo, os pacientes

classificados como “choque séptico” com pressão sustentada às custas de fármacos receberam noradrenalina como droga vasopressora. Sabemos que os estágios da sepse significam gravidade crescente do fenômeno biológico atualmente denominado Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica, e que um determinado paciente pode passar de um estágio para outro com o decorrer do tempo. Neste estudo, os pacientes foram classificados como choque séptico quando este ocorreu até 48 h após a coleta da hemocultura. Em estudos como o de RANGEL-FRAUSTO *et al.* (1995) e BRUN-BUISSON *et al.* (1996), os pacientes foram classificados dentro dos estágios da sepse prospectivamente, não havendo uma determinação temporal para tal classificação. Este fato também deve ter contribuído para a maior taxa de mortalidade entre os pacientes com “choque séptico” observada no presente estudo, pois o quadro clínico de choque séptico se desenvolveu nas primeiras 48 horas após a coleta da hemocultura. Ainda, devemos considerar a maior prevalência de doenças rapidamente fatais/potencialmente fatais na faixa etária idosa e, além disso, esta mortalidade excessiva pode também significar uma pior habilidade do idoso para lidar com um processo tão agressivo como o choque séptico.

Para quantificarmos o efeito da adequação da antibioticoterapia na evolução da ICS, foi realizada análise bivariada estratificando-se a população conforme a severidade do quadro séptico e a classificação de McCABE & JACKSON (1962). Observamos uma profunda influência do tratamento adequado na evolução do paciente com “sepse severa”. Dos pacientes que receberam antimicrobianos corretamente, 33,9% evoluíram para o óbito, ao passo que 100% dos pacientes com “sepse severa” com tratamento inadequado morreram ($p=0,0001$).

A prescrição de antibiótico adequado também alterou o desfecho da ICS para todas as categorias da classificação de McCABE & JACKSON (1962), porém

foram os pacientes classificados como portadores de doenças potencialmente fatais que mais se beneficiaram ao receber um tratamento correto: a mortalidade foi 87,5% entre os pacientes com tratamento inadequado e 32,1% para os pacientes com tratamento adequado. Teoricamente, os pacientes portadores de doença não fatal ou sem doença devem ser aqueles com maior benefício quando recebem antibiótico correto (FREEMAN,1996). Neste estudo, o impacto da adequação da antibioticoterapia não foi tão intenso neste grupo quanto o observado entre os pacientes portadores de doenças potencialmente fatais provavelmente pelo menor número de pacientes sem doença de base ou com doença não fatal.

Avaliando a adequação dos antibióticos prescritos, observamos forte associação com o óbito para os episódios de ICS com terapia inadequada tanto através da análise univariada quanto da análise multivariada. Esta observação já havia sido demonstrada na literatura (WEINSTEIN *et al.*, 1983; UJVARI, 1996; CORREA, 1996). O óbito ocorreu em 88,6% dos pacientes com tratamento inadequado e em 34,8% dos pacientes com tratamento adequado/corrigido ($p < 0,0001$). Através da análise multivariada, obtivemos um risco 9,4 vezes maior para o óbito entre aqueles que não receberam antimicrobianos adequados dentro das primeiras 96 horas após a coleta da hemocultura.

Em relação à etiologia, diversos estudos tem demonstrado um aumento dos cocos Gram positivos e leveduras, com estabilização ou mesmo diminuição dos bacilos Gram negativos como causa da ICS (BANERJEE, 1991; PITTET & WENZEL,1995).

MEYERS *et al.* (1989) observaram a seguinte distribuição quanto a etiologia das ICS em idosos: Gram negativos (60,4%), com *E.coli* e *Klebsiella* spp. sendo responsáveis pela grande maioria dos isolados; cocos Gram positivos (30,2%),

com *S.aureus* e *E. faecalis* como os principais responsáveis pelos isolados. Apenas 6,25% dos cocos Gram positivos isolados foram estafilococos coagulase negativos. Ainda foram recuperados : anaeróbios (6,6%) e leveduras (2,8%).

Nosso estudo mostrou discreta predominância de germes Gram positivos (48,5%). Apesar de os *S. aureus* terem sido o principal Gram positivo isolado, observamos um aumento muito significativo de isolamento de estafilococos coagulase negativos em relação ao estudo de MEYERS *et al.* (1989). Este fato se deve basicamente à mudança de interpretação de um resultado de hemocultura positiva para estafilococos coagulase negativos (ECN). No estudo de MEYERS *et al.* (1989) houve a necessidade de dois hemocultivos positivos para que a hemocultura por estafilococos coagulase negativo fosse considerada verdadeira. Na atual série de casos, consideramos observações feitas por PITTET (1996) e CARNEIRO (1997) de que mesmo quando os ECN são isolados em apenas uma hemocultura, este fato pode significar uma ICS verdadeira. Para considerarmos a ICS por ECN **verdadeira**, seguimos os mesmos critérios descritos por CARNEIRO (1997): a presença de **uma ou mais** hemocultura positiva para ECN na presença de evidência de SRIS. Esta abordagem mais ampla assim como o maior uso de cateteres de longa permanência e procedimentos invasivos podem ter contribuído para o dramático aumento de ICS por ECN. Este aumento foi bem documentado por BANERJEE *et al.* (1991), mostrando um aumento de 724% nas ICS por ECN entre 1980 e 1989 em hospitais de ensino norte-americanos. Em relação aos Gram negativos, atentamos para a alta frequência de hemocultivos positivos para *Acinetobacter* spp.. Este germe têm causado infecções nosocomiais com frequência cada vez maior em várias partes do mundo, notadamente pneumonias e ICS, geralmente associado a altas taxas de mortalidade (SEIFERT *et al.*,1995; CORRÊA, 1996). As *E.coli* continuam sendo importante causa de ICS nos idosos, principalmente aquelas

oriundas da comunidade, onde foi o agente mais freqüentemente isolado (13/36 - 36,1%). As leveduras contribuíram com 5,7% (10/173) dos isolados nesta série. SONNENBLICK *et al* (1990) observaram prevalência de 3,5% enquanto no estudo de UJVARI (1996) as leveduras foram responsáveis por 2,8% das ICS no Hospital São Paulo 1992 e 1993. Este aumento da recuperação de fungos em infecções da corrente sanguínea vai ao encontro de outros dados da literatura (PITTET & WENZEL, 1995).

Nossos dados não mostraram influência do microorganismo isolado na evolução para o óbito até o 14^o dia. Apesar de observarmos uma tendência à menor mortalidade nas ICS causadas por estafilococos coagulase negativo ($p=0,12$), esta não se manteve através da análise multivariada. O estudo de MEYERS *et al.* (1989), endereçando apenas a faixa etária idosa, não observou diferença estatisticamente significativa entre a mortalidade causada por agentes Gram negativos e Gram positivos. SONNENBLICK *et al.* (1990) relatam maior mortalidade para as ICS por *Proteus mirabilis* e *Klebsiella pneumoniae* quando comparadas com as ICS causadas por *Escherichia coli*, germes que constituíram a grande maioria dos isolados em seu estudo. BRUN-BUISSON *et al.* (1996) concluem seu estudo observando que a fonte da ICS é melhor preditor de quadros sépticos mais severos e, conseqüentemente, mortalidade do que o microorganismo em questão e que apesar de quadros de sepse severa e choque séptico poderem ser desencadeados por qualquer agente, os estafilococos coagulase negativos o fazem com menor freqüência. Os autores também argumentam que a baixa freqüência de ICS por agentes como *Candida* spp. e *Pseudomonas* spp. pode ter mascarado uma maior mortalidade para estes germes. Acreditamos que estas considerações feitas por BRUN-BUISSON *et al.* (1996) também são válidas para o nosso estudo.

Alguns procedimentos invasivos presentes no momento da infecção da corrente sangüínea apresentaram maior associação com a evolução para o óbito. Foram eles: ventilação mecânica ($p=0,01$), diálise ($p=0,02$) e presença de sonda vesical de demora ($p=0,05$). A presença de ventilação mecânica e diálise significam basicamente uma disfunção severa de órgãos vitais, representando essencialmente a presença de quadros sépticos mais graves e/ou a instalação da infecção da corrente sangüínea em pacientes já severamente enfermos. Desta feita, antes de serem interpretadas como um fator de risco para o óbito, a presença desses procedimentos pode ser entendidas como "marcadores" de pacientes mais graves.

Em suma estão descritos alguns aspectos das infecções de corrente sangüínea nos idosos. Grande parte dos nossos resultados encontram precedentes na literatura médica. Com a perspectiva de crescimento da população de idosos no Brasil e sua implicação no uso dos recursos hospitalares disponíveis, acreditamos que outros estudos mais completos se fazem necessários, para que aspectos como mortalidade atribuída à infecção da corrente sangüínea na população de idosos sejam melhor estudados.

6 – CONCLUSÕES

- Os pacientes idosos apresentaram mortalidade de 45,4% até o 14º dia após episódios de ICS. Entre os pacientes com mais de 65 anos, a mortalidade não aumentou com o avanço da idade, confirmando dados de outros estudos. Não houve diferença estatística entre mortalidade das ICS de origem domiciliar e hospitalar. A mortalidade observada apresentou intensa correlação com a severidade da doença de base e inadequação da antibioticoterapia após 96 horas da coleta da hemocultura.
- Houve um predomínio dos cocos Gram positivos sobre os bacilos Gram negativos como causa das ICS e aumento das ICS por leveduras. O agente isolado no episódio de ICS não apresentou correlação com a evolução para o óbito, exceto por uma tendência de as ICS por estafilococos coagulase negativos evoluírem com menor frequência para o óbito.

- O acerto na prescrição dos antibióticos altera a evolução para o óbito até o 14º dia em todas as categorias propostas por McCABE & JACKSON (1962), mas são os pacientes portadores de doenças potencialmente fatais que mais se beneficiam do uso correto de antibióticos. A antibioticoterapia adequada nas primeiras 96 horas após o episódio de ICS altera positivamente o curso das ICS que se apresentam como “sepsis” e “sepsis severa”. No entanto, o prognóstico dos quadros que se apresentam como choque séptico nas primeiras 48 horas é ruim (95% de óbito) e não se altera a despeito do uso adequado de antibióticos.

7 - RESUMO

O envelhecimento da população é um fenômeno que se iniciou nos países desenvolvidos e hoje ocorre no mundo inteiro. Como os indivíduos idosos são portadores de condições crônicas com maior frequência que a população geral, esses pacientes estão mais expostos a intercorrências infecciosas, tanto no ambiente hospitalar quanto no ambiente domiciliar.

Diversos estudos demonstram maior dificuldade por parte dos idosos em lidar com processos infecciosos de qualquer natureza quando comparados a pacientes de grupos etários mais jovens. Esta maior dificuldade parece estar mais relacionada à maior prevalência de doenças crônicas nos idosos do que à idade avançada *per se*.

O presente estudo foi realizado com o intuito de observar os fatores de risco relacionados à evolução para o óbito em uma amostra de 173 episódios de infecção de corrente sanguínea ocorridos em pacientes idosos internados no Hospital São Paulo. Durante 2 anos, entre 01/01/1996 e 31/12/1998, todos os pacientes com idade acima de 65 anos de idade e com pelo menos uma hemocultura positiva foram avaliados em caráter retrospectivo. Os 173 episódios de infecção da corrente sanguínea considerados verdadeiros ocorreram em 157 pacientes. Trinta e seis episódios de ICS foram de origem domiciliar e 137 de origem hospitalar.

A mortalidade até o 14º dia foi 45,4%. Não houve diferenças significantes entre os sexos, o mesmo ocorrendo entre as ICS de origem hospitalar e domiciliar. Os pacientes foram divididos em duas faixas etárias (maiores e menores de 75 anos) e ambas apresentaram a mesma mortalidade.

As bacteremias primárias responderam por 40,4% dos casos, seguidas das bacteremias secundárias a infecção do trato respiratório (17,3%), pele/escaras (12,4%) e trato urinário (11,4%).

Os cocos gram positivos predominaram sobre os bacilos gram negativos (48,5% *versus* 39,4%). As leveduras foram responsáveis por 5,2% dos episódios. Em 6,9% dos casos, a ICS foi polimicrobiana.

A antibioticoterapia foi considerada adequada em 54,5% dos casos, corrigida em 25,4% dos casos e inadequada em 20,1% dos casos. Para as análises estatísticas, os pacientes que receberam antimicrobianos corretamente nas primeiras 48 horas e aqueles cuja prescrição foi corrigida em até 96 horas após o episódio de ICS foram analisados como um grupo único.

As variáveis estudadas que se apresentaram significativamente associadas com a evolução para o óbito foram: a severidade da doença de base conforme classificação de McCABE, a inadequação da antibioticoterapia, o trato respiratório como fonte da ICS, a presença de alteração do nível de consciência, hipotermia durante o episódio de bacteremia, a apresentação como sepse severa ou choque séptico, e alterações laboratoriais como creatinina $\geq 2,0$ mg% e contagem de plaquetas inferior a 100000/ mm³.

O agente responsável pela ICS não determinou de modo estatisticamente significativo o desfecho da ICS até o 14º dia, exceto por uma tendência para as ICS causadas por estafilococos coagulase negativos causarem menos óbitos quando comparadas às outras ICS (p=0,12).

O acerto na antibioticoterapia influenciou a evolução da ICS para todas as categorias da classificação de McCABE, no entanto foram os indivíduos portadores de doenças potencialmente fatais que mais se beneficiaram do tratamento adequado ou

corrigido (antibioticoterapia efetiva iniciada até 96 horas da coleta da hemocultura). Em relação às diferentes categorias de SRIS atualmente vigentes, o tratamento correto influenciou de modo estatisticamente significativo os pacientes classificados como portadores de “sepsis” e “sepsis severa” (estes últimos apresentaram maior benefício com o tratamento correto). No entanto, o tratamento adequado não influenciou na evolução dos pacientes com choque séptico instalado.

Na análise multivariada, as variáveis que se mostraram independentemente associadas à evolução para o óbito até o 14º dia foram: doença de base rapidamente fatal (OR=8,9), antibioticoterapia inadequada (OR=9,4), hipotermia durante o episódio de ICS (OR=5,9), creatinina $\geq 2,0$ mg% (OR=3,3) e a presença de choque séptico (OR=51,4). O trato respiratório como fonte da ICS e a presença de alteração do nível de consciência durante o episódio de ICS apresentaram OR de 2,7 e 2,9 respectivamente, no entanto o intervalo de confiança englobou a unidade.

8. ABSTRACT

The aging of the population is a phenomenon that started in the developed countries and currently takes place worldwide. As the elderly are more likely to have chronic conditions as compared to the general population, they are more exposed to infection events, in both hospital and home environment.

Several studies show the elderly to have increased difficulty in handling infection processes, regardless of their nature, as compared with younger patients. Such difficulty seems to be more related to the higher prevalence of chronic diseases in the elderly, rather than to advanced age *per se*.

This study was conducted aiming to assess the risk factors associated with death outcome in a sample of 173 episodes of blood stream infection in elderly patients hospitalized at Hospital São Paulo. For two years, from 01/01/1996 to 12/31/1997, all patients aged over 65 years and with at least one positive blood culture were retrospectively assessed. The 173 episodes of blood stream infection (BSI) considered as actual events occurred in 157 patients. Thirty-six BSI events were community-acquired and 137 were of nosocomial origin.

Mortality rate up to day 14 was of 45.4%. There were no significant differences in regard to gender, as it were between community and nosocomial BSI.

Patients were assigned to two groups, according to age range (over and under 75 years), and both showed nearly the same mortality rate.

Primary bacteremias accounted for 40.4% of cases, followed by bacteremias secondary to respiratory tract infections (17.3%), skin/sore infections (12.4%) and urinary tract infections (11.4%).

Antibiotic therapy was considered adequate in 54.5% of cases, corrected in 25.4% and improper in 20.1% of cases. For statistical purposes, those who received proper antimicrobial agents in the first 48 hours and those whose prescription was corrected in up to 96 hours after the BSI event were analyzed as a single group.

The variables that were significantly associated with death outcome were: severity of the underlying disease, as classified by McCabe index; improper antimicrobial therapy, respiratory tract as source of the BSI, presence of an altered mental status, hypothermia during the bacteremia episode, presentation as severe sepsis or septic shock, and laboratory alterations as creatinine ≥ 2.0 mg% and platelet count lower than $100.000/\text{mm}^3$.

Gram-positive cocci prevailed over Gram-negative rods (48.5% *versus* 39.3%). Yeasts accounted for 5.2% of the events. In 6.9% of cases, BSI was of polymicrobial origin.

The agent isolated was not statistically related to the outcome of the BSI up to day 14, except for a trend concerning negative-coagulase stafilococci BSI causing a lower mortality rate when compared to other agents ($p=0.12$).

Correct antibiotic therapy influenced the BSI course for all categories of McCabe's classification, however the potentially fatal subjects were the ones who benefited most from both proper and corrected treatment (effective antibiotic scheme

started up to 96 hours from blood culture drawing). As far as the different SIRS categories currently considered are concerned, correct treatment affected patients classified as having “sepsis” and “severe sepsis” in a statistically significant way (both showed to benefit more from the correct treatment). However, proper treatment failed to affect the course of patients who had septic shock.

In the multivariate analysis, the variables which were independently associated with death outcome up to day 14 were: rapidly fatal underlying disease (OR=8,9), improper antibiotic scheme (OR=9,4), hypothermia during the BSI event (OR=5,9), creatinine $\geq 2.0\text{mg}\%$ (OR=3,3), and the presence of septic shock (OR=51,4). The respiratory tract as origin of the BSI and the presence of an altered mental status during the BSI event showed OR of 2,7 and 2,9, respectively; the confidence interval, however, included digit one.

9. BIBLIOGRAFIA

ACKERMANN, M.D.; MONROE, P.W. - Bacteremic urinary tract infection in older people. **J. Am. Geriatr. Soc.**, **44** : 927-933, 1996.

ALMADA, C.M. – Infecção hospitalar no paciente idoso. São Paulo, 1994. (Tese-Mestrado – Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina).

AMERICAN SOCIETY OF CHEST PHYSICIANS / SOCIETY OF CRITICAL CARE MEDICINE CONCENSUS CONFERENCE - Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. **Crit. Care Med.**, **20** : 864-674, 1992.

BANERJEE, S.H.; EMORI, T.G.; CULVER, D.H; GAYNES, R.P.; JARVIS, W.R.; HORAN, T.; EDWARDS, J.R.; TOLSON, J.S.; HENDERSON, T.; MARTONE, W.J.; And the National Nosocomial Infections Surveillance System. - Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980 - 1991. **Am. J. Med.**, **91(3B-86S)** : 86-89, 1991.

BATES, D.W.; PRUESS, K.E.; LEE, T.H. - How bad are bacteremia and sepsis? **Arch. Intern. Med.**, **155** : 593-598, 1995.

BRUN-BUISSON, C.; DOYON, F.; CARLET, J. - Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, **154** : 617-624, 1996.

BUTLER, R.N. - Population aging and health. **BMJ**, **315** : 1082-1084, 1997.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL. – Increase in national discharge survey rates for septicemia – United States, 1979-1987. **MMWR**,**39**: 31-34, 1990.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, NATIONAL CENTER OF HEALTH AND STATISTICS. - Mortality patterns - United States, 1990. **Month. Vital Stat. Rep.**, **41** : 5, 1993.

CHASSAGNE, P.; PEROL, M.B.; DOUCET, J.; TRIVALLE, C.; MÉNARD, J.F.; MANCHON, N.D.; MOYNOT, Y.; HUMBERT, G.; BOURREILLE, J.; BERCOFF, E. - Is presentation of bacteremia in the elderly the same as in younger patients? **Am. J. Med.**, **100** : 65-70, 1996.

CARNEIRO, I.C.R.S. – Estudo clínico epidemiológico das infecções da corrente sanguínea hospitalares por estafilococos coagulase negativos e dos fatores de risco associados à letalidade. São Paulo, 1997. (Tese - Mestrado – Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina).

CORRÊA, L. - Características clínicas e fatores de risco associados a letalidade de pacientes com infecções da corrente sanguínea por *Acinetobacter* spp. São Paulo,

1996. (Tese - Mestrado - Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina).

EMORI, T.G.; BANERJEE, S.N.; CULVER, D.H.; GAYNES, R.P.; HORAN, T.C.; EDWARDS, R.J.; JARVIS, W.R.; TOLSON, J.S.; HENDERSON, T.S.; MARTONE, W.J.; HUGHES, J.M. - Nosocomial infections in elderly patients in the United States, 1986-1990. **Am. J. Med.**, **91(3B-289S)** : 289-293, 1991.

ESPOSITO, A.L.; GLECKMAN, R.A.; CRAM, S.; CROWLEY, M.; McCABE, F.; DRAPKIN, M.S. - Community acquired bacteremia in the elderly : analysis of one hundred consecutive episodes. **J. Am. Geriatr. Soc.**, **28** : 315-319, 1980.

FREEMAN, J. – Modern quantitative epidemiology in the hospital. In Hospital Epidemiology and Infection Control. MAYHALL, C.G.; 1996.

GARDNER, I.D. - The Effect of aging on susceptibility to infection. **Rev. Infect. Dis.**, **2** : 801-809, 1980.

GARNER, J.S.; JARVIS, W.R.; EMORI, T.C.; HORAN, T.C.; HUGHES, J.M. – CDC definitions for nosocomial infections. **Am. J. Infect. Control**, **16**: 128-140, 1988.

GOLDMANN, D.A. - Contemporary challenges for hospital epidemiology. **Am. J. Med.**, **91(3B-8S)** : 8-15, 1991.

- HALEY, R.W.; HOOTON, T.M.; CULVER, D.H. - Nosocomial infections in U.S. Hospitals, 1975-1976: estimated frequency by selected characteristics of patients. **Am. J. Med.**, **70** : 947-959, 1981.
- HAUG, J.B.; HARTHUG, S.; KALAGER, T.; DIGRANES, A.; SOLBERG, C.O. - Bloodstream infections at a norwegian university hospital, 1974-1979 and 1988-1989: changing ecology, clinical features and outcome. **CID**, **19** : 246-256, 1994.
- HERMANS, P.E.; WASHINGTON, J.A. - Polymicrobial bacteremia. **Ann. Intern. Med.**, **73** : 387-392, 1970.
- HINSHAW, L.; PEDUZZI, P.; YOUNG, E.; SPRING, C.; SHATNEY, C.; SHEAGREN, J.; WILSON, M.; HAAKENSON, C. - Effect of high-dose-glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. **N. Engl. J. Med.**, **16** : 443-451, 1987.
- HOLLOWAY, W.J. - Management of sepsis in the elderly. **Am. J. Med.**, **80(6B)**:143-148, 1986.
- KREGER, B.E.; CRAVEN, D.E.; CARLING, P.C.; McCABE, W.R. - Gram negative bacteremia - III - Reassessment of etiology, epidemiology and ecology in 612 patients. **Am. J. Med.**, **68** : 322-343, 1980.

LEIBOVICI, L.; PITLIK, S.D.; KONISBERGER, H.; DRUCKER, M. - Bloodstream infection in patients older than eighty years. **Age Ageing**, **22** : 431-442, 1993.

LEIBOVICI, L.; SAMRA, Z.; KONISBERGER, H.; DRUCKER, M.; ASHKENAZI, S.; PITLIK, S.D. - Long term survival following bacteremia or fungemia. **JAMA**, **274** : 807-813, 1995.

MACKOVIACK, P.A.; BROWNE, R.H.; SOTHERN, P.M.; SMITH, J.W. - Polimicrobial sepsis: an analysis of 184 cases using log linear models. **Am. J. Med. Sci.**, **280** : 73-80, 1980.

MANN, D.M. - Molecular biology's impact on our understanding of aging. **BMJ**, **315** : 1078-1081, 1997.

McCABE, W.R.; JACKSON, G.G. - Gram-negative bacteremia I - Etiology and ecology. **Arch. Intern. Med.**, **110** : 83-91, 1962.

McCABE, W.R.; JACKSON, G.G. - Gram-negative bacteremia II - Clinical, laboratory and therapeutic observations. **Arch. Intern. Med.**, **110** : 92-100, 1962a.

McCUE, J.D. - Gram-negative bacillary bacteremia in the elderly: incidence, ecology, etiology, and mortality. **J. Am. Geriatr. Soc.**, **35** : 213-218, 1987.

MEYERS, B.R.; SHERMAN, E.; MENDELSON, M.H.; VELASQUEZ, G.; SRULEVITCH-CHIN, E.; HUBBARD, M.; HIRSCHMAN, S.Z. - Bloodstream infections in the elderly. **Am. J. Med.**, **86** : 379-384, 1989.

PEREIRA, C.A.P. – Impacto da implementação de métodos automatizados em hemoculturas na evolução clínica de pacientes com infecção da corrente sanguínea. São Paulo, 1997. (Tese – Doutorado – Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina).

PITTET, D.; WENZEL, R.P. – Nosocomial bloodstream infections: secular trends in rates, mortality, and contribution to hospital deaths. **Arch. Intern. Med.**, **155** : 1177 – 1184, 1995.

PITTET, D. – Nosocomial Bloodstream Infections. Genebra,1996.(Tese-Livre Docência – Faculdade de Medicina da Universidade de Genebra).

PUTTERMAN, C. - Bacteremia in the elderly medical patient: are we getting better? **Isr. J. Med. Sci.**, **26** : 181-182, 1990.

ROBERTS, F.J. - Definition of polymicrobial bacteremia. **Rev. Infect. Dis.**, **11** : 1029-1030, 1989.

RUBEN, F.L.; DEARWATER, S.R.; NORDEN, C.W.; KULLER, L.H.; GARTNER, K.; SHALLEY, A.; WARSHAFSKY, G.; KELSEY, S.F.; O'DONNELL, C.; MEANS, E.; AMOROSO, W.; BOCHICCHIO, G. - Clinical infections in the

noninstitutionalized geriatric age group: methods utilized and incidence of infections. **Am. J. Epidemiol.**, **141** : 145-157, 1995.

RANGEL-FRAUSTO, M.S.; PITTET, D.; COSTIGAN, M.; HWANG, T.; DAVIS, C.S.; WENZEL, R.P. - The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) - A prospective study. **JAMA**, **273** : 117-123, 1995.

SALOMÃO, R.; WEY, S.B.; PIGNATARI, A.C.; CASTELO, A. - Epidemiologia das bacteremias em hospital universitário. **Rev. Ass. Med. Brasil.**, **38** : 62-66, 1992.

SEIFERT, H.; STRATE, A; PULVERER, G. – Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*. Clinical features, epidemiology and predictors of mortality. **Medicine**, **74** : 340-349, 1995.

SCHNEIDER, E.L. - Infectious diseases in the elderly. **Ann. Intern. Med.**, **98** : 395-400, 1983.

SCHECKLER, W.E.; SCHEIBEL, W.; KRESGE, D. - Temporal trends in septicemia in a community hospital. **Am. J. Med.**, **91(3B-90S)** : 90-94, 1991.

SONNENBLICK, M.; CARMON, M.; RUDENSKI, B.; FRIEDLANDER, Y.; VAN DIJK, J.M. **Isr. J. Med. Sci.**, **26** : 195-199, 1990.

UJVARI, S.C. - Avaliação dos aspectos epidemiológicos e evolutivos das infecções da corrente sanguínea ocorridas em hospital universitário de grande porte

comparando entre dois períodos selecionados nas décadas de 1980 e 1990. São Paulo, 1996. (Tese - Mestrado - Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina)

US Department of Health, Education and Welfare. Healthy people: the Surgeon General's report on health promotion and disease prevention. Washington, DC: US GPO, 1979.(DHEW publication no. 79-55071).

VAN NOSTRAND, J.; ZAPPOLLA, A.; HING, F. - The national nursing home survey: 1977 summary. **Vital Health Stat., 43** : 28-29, 1979.

WEINSTEIN, M.P.; MURPHY, J.R.; RELLER, L.B.; LICHTENSTEIN, K.A. - 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., 5**: 54-70, 1983.

WENZEL, R.P.; PINSKY, M.R.; ULEVITCH, R.J.; YOUNG, L. - Current understanding of sepsis. **CID, 22** : 407-413, 1996.

WINDSOR, A.C.M. - Bacteremia in a geriatric unit. **Gerontology, 29** : 125-130, 1983.

YOSHIKAWA, T.T. – Geriatrics infectious disease: an emerging problem. **J.Am.Geriatr. Soc., 31** : 34-38, 1983.